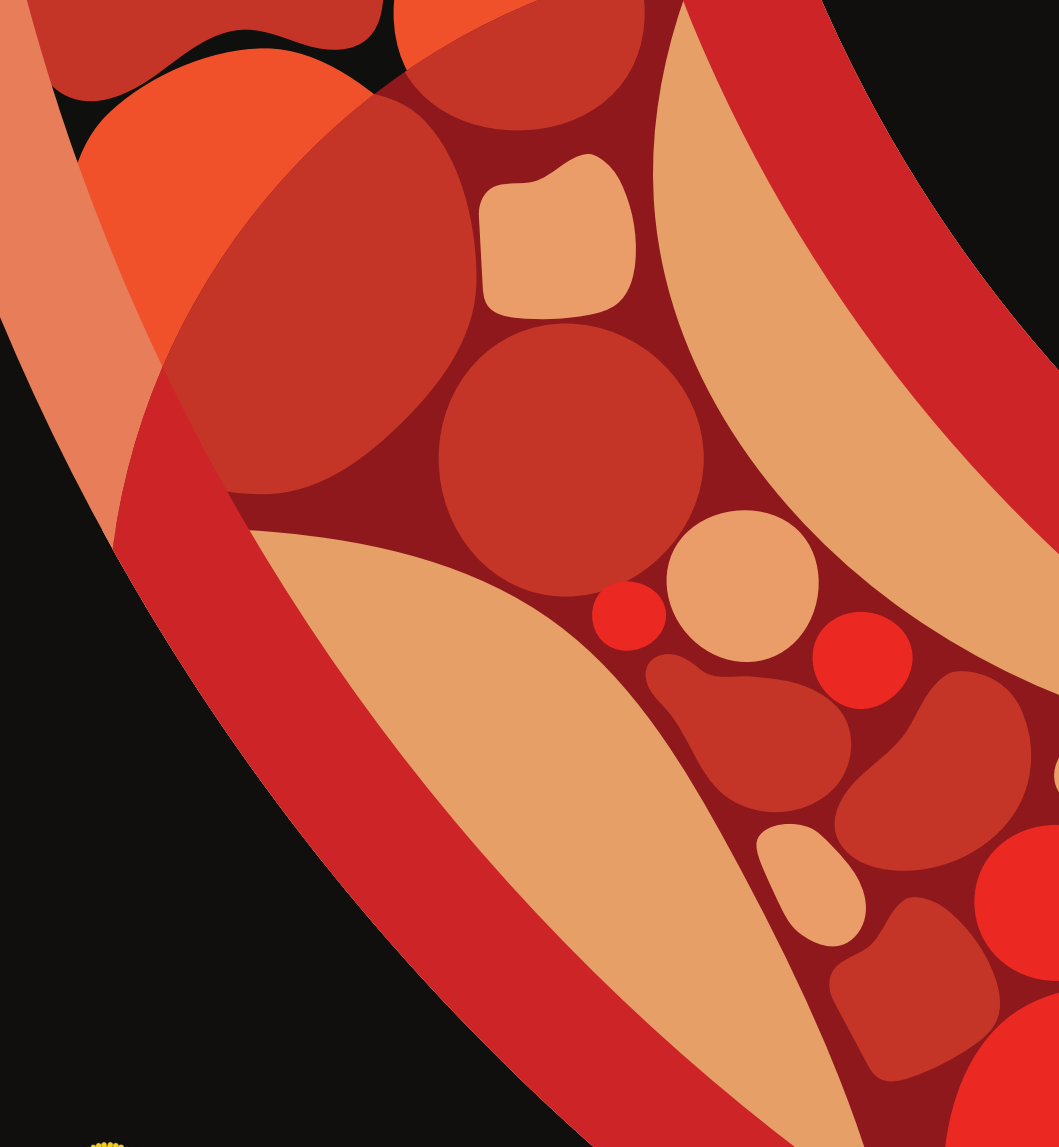


Sociedad Venezolana
de Medicina Interna

Enfermedad Tromboembólica Venosa

Maritza Durán Castillo, José Antonio Parejo Adrián

SHOUT
SHARE
IT

Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Junta Directiva Nacional y presidentes de Capítulos
Declaración de Maracaibo
Colaboradores (autores)
Agradecimientos
Prólogo
Introducción

ASPECTOS GENERALES
1. Epidemiología y fisiopatología de la enfermedad tromboembólica venosa
MartínNieves.....15-21
2. Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa
Mariflor Vera.....22-28
3. Diagnóstico: manifestaciones clínicas, exámenes complementarios, escalas de probabilidad.
Andrea Bonelli 29-37

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA
4. Profilaxis mecánica
Héctor Marcano Amador.....39-43
5. Profilaxis farmacológica
a. Paciente con patología médica
Elisanny Sánchez.....43-55
b. Paciente con patología quirúrgica
Lyn Hurtado.....56-82
6. Profilaxis farmacológica en poblaciones especiales
a. Pacientes embarazadas
Virginia Salazar.....83-91
b. Pacientes con enfermedad oncológica
Jocyline Nuñez.....92-106
c. Viajeros
Jocyline Nuñez.....107-110
d. Pacientes con enfermedad renal y hepática
Virginia Salazar.....111-119

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA
7. Tratamiento de la trombosis venosa profunda
María Gracia Ramírez.....121-125
8. Tratamiento de la embolia pulmonar en el paciente hemodinámicamente estable
Luis López Gómez.....126-134

9. Tratamiento de la embolia pulmonar en el paciente hemodinámicamente inestable
Carla Hernández.....135-141
10. Tratamiento de otras trombosis venosas
José Verde.....142-149
11. Indicaciones de filtro de vena cava
Gustavo Villasmil-Verónica Grillo.....150-153
12. Tratamiento en la paciente embarazada
Cristina López.....154-156
13. Tratamiento en el adulto mayor
Cristina López.....157-159
14. Tratamiento en el paciente con enfermedad renal
José Rolando Ayala.....160-166
15. Tratamiento en pacientes con síndrome antifosfolípidos
Carla Lozada.....167-180
16. Anticoagulación en pacientes con enfermedad hepática
José Rolando Ayala.....181-186
17. Tratamiento en el paciente oncológico
Guillermo Borga.....187-192
18. Tratamiento en el paciente recibiendo antiagregación
Guillermo Borga.....193-197
19. Seguimiento ambulatorio del paciente anticoagulado
Maritza Durán -David Morán.....198-213
20. El futuro de la anticoagulación
José Antonio Parejo.....214-224

JUNTA DIRECTIVA NACIONAL Y PRESIDENTES DE CAPÍTULOS

Junta Directiva Nacional

Presidente: Mariflor Vera
Vicepresidente: José Rolando Ayala
Secretaria General: Andreína Réquiz
Secretario de Actas: Gener Marena
Bibliotecaria: Victoria Stepenka
Tesorera: Ingrid Von der Osten
Vocales: José Gregorio Verde, Elisanny Sánchez, María Gracia Ramírez, Guillermo Borga, Fernando Carrera

Presidentes de Capítulos

Anzoátegui: Marianela Reyes
Aragua: Yoadelis de Armas
Bolívar: Luzmila Bastidas
Carabobo: Carla Lozada
Falcón: Edith Petit
Lara: Angel Echenique
Llanos Centrales: Carla Hernández
Miranda: Grisel Ron
Monagas: José Maza
Trujillo: Ramón Terán
Yaracuy: Karelis García
Zulia: Jocyline Núñez

Ratificación de la Declaración de Maracaibo
CONTRATO SOCIAL DE SALUD

28 de noviembre de 2014

Nosotros, médicos internistas venezolanos, en el ejercicio de nuestra especialidad, como ciudadanos conscientes de los retos sin precedentes que han impuesto en los últimos años los cambios sociales, políticos y económicos al ejercicio de nuestra profesión, y guiados por el propósito de alcanzar el bien común y el logro del derecho de la salud de la sociedad nacional, estamos reafirmando nuestra decisión de contribuir mediante el perfeccionamiento de los valores internos de nuestra profesión, orientados por los principios éticos de no maleficencia, beneficencia, respeto a la autonomía de las personas y justicia distributiva, a cumplir y defender los principios constitucionales y legales que amparan la salud de las personas en el país. Por lo que ratificamos la Declaración de Maracaibo promulgada el 24 de mayo 2007 y con ello nuestro compromiso a:

- Promover y participar junto con los demás ciudadanos en la determinación de prioridades de la asistencia sanitaria de una sociedad libre y democrática.
- Estimular la democratización formal de las decisiones sanitarias.
- Contribuir a mejorar el conocimiento que tienen los pacientes sobre sus derechos básicos.
- Realizar nuestros actos profesionales en resguardo de los intereses y en procura del bienestar de los pacientes, con garantía del cumplimiento de sus derechos básicos.
- Propiciar el reconocimiento de las organizaciones de pacientes como agentes de la política sanitaria.
- Tomar nuestras decisiones profesionales centradas en el paciente.
- Informar, orientar y educar a las personas mediante el uso

de fuentes de información de calidad contrastada y respetando la pluralidad de las mismas.

- Ofrecer el respeto y la confianza mutua como pilares de la relación médico-paciente.
- Adquirir la formación y entrenamiento específico en habilidades de comunicación para profesionales y otras destrezas que perfeccionen nuestro desempeño profesional.
- Declarar nuestra voluntad de respetar los valores, la libertad y la autonomía de las personas y comunidades conscientes e informadas.

ORGULLOSOS DE SER INTERNISTAS

COLABORADORES (autores)

MARTÍN NIEVES ARCILA,
martin_nieves@yahoo.com
Médico Especialista en Medicina Interna y Medicina Crítica.
Hospital Universitario de Caracas - Universidad Central de Venezuela.
Médico Internista Recertificado Categoría 3
Fellow del American College of Physicians.

MARIFLOR VERA,
finitamv68@gmail.com.
Médico cirujano, egresada de la Universidad de Los Andes (ULA).
Especialista en Medicina interna, egresada de la Universidad de Los Andes (ULA).
Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la ULA en semiología para pregrado y en metodología de la investigación para pregrado y postgrado.
Directora del Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico-epidemiológica (Lab-MICE) de la Facultad de medicina de la ULA.
Miembro Titular de la SVMI.
Presidente de la SVMI 2023 – 2025.

ANDREA BONELLI,
boneandre2@gmail.com
Médico internista HUC-UCV
Profesor instructor UCV
Miembro asociado SVMI
Miembro ACP

HÉCTOR MARCANO AMADOR
hectormarcanoa@gmail.com
Jefe de la Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica "A"
Jefe del Servicio de Medicina Interna I
Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela
Ex presidente de la SVMI

ELISANNY ANGELINA SÁNCHEZ YTRIAGO
elisannyoficial@gmail.com
Médico especialista en Medicina Interna UDO.
Profesor Agregado UDO Núcleo de Anzoátegui.
Miembro de la Junta directiva nacional SVMI

LYN EYLEEN HURTADO BENCOMO,
lyne.hurtado@gmail.com.
Médico Cirujano Universidad de Oriente núcleo Anzoátegui 2017
Especialista en Medicina Interna Universidad Central de Venezuela sede Hospital Universitario de Caracas.

VIRGINIA SALAZAR MATOS,
vass68@gmail.com
Médico Internista. Ex-Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.
Profesor de Postgrado de Medicina Interna Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.
Docente asistencial Universidad Central de Venezuela
Fellowship en Patología Médica del Embarazo.
Fellow Colegio Americano de Médicos ACP.
Miembro del Comité Editorial Revista Medicina Interna

JOCYLINE COROMOTO NÚÑEZ FUENMAYOR,
jocylinenunez@gmail.com
Médico Cirujano egresado de la Universidad del Zulia.
Post grado de Medicina Interna Universidad del Zulia.
Entrenamiento en Medicina Interna Mount Sinai Miami USA.
Profesor colaborador del Post grado de Medicina Interna Universidad del Zulia.
Coordinador de Emergencia Centro Clínico Universitario la Sagrada Familia.
Internista del Centro Clínico Universitario La Sagrada Familia

MARÍA GRACIA RAMÍREZ GUZMÁN,
ramirezmariag@hotmail.com
Médico Internista Universidad Central de Venezuela.
Adjunto del Servicio de Medicina Interna Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández.
Profesor de Clínica médica Universidad Central de Venezuela.
Miembro de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

LUIS E LÓPEZ GÓMEZ,
lelg99@gmail.com
Miembro titular de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Miembro titular de la Sociedad Venezolana de Cardiología
Fellow del ACP
Ex Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Presidente del Comité de Auditoría Médica del Centro Médico Docente La Trinidad

CARLA HERNANDEZ,
Medico internista
Miembro de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.
Presidente Sociedad Venezolana de Medicina Interna Capitulo Llanos Centrales.
2023-2025
Adjunto del departamento de Medicina Interna, Hospital Dr. Rafael Zamora Arévalo. Valle de la Pascua, Edo. Guárico.
Docente de Catedra Reumatología y clínica médica postgrado de Medicina Interna Hospital Rafael Zamora Arévalo

JOSÉ GREGORIO VERDE ACOSTA,
jgverdea@hotmail.com
Médico Internista e Intensivista.
Profesor de Pre y Post Grado, FCS/ Universidad

COLABORADORES (autores)

de Carabobo.
Co-Fundador Post Grado de Medicina Crítica del Adulto UC/CHET.
Miembro Comisión Coordinadora de Post Grado en Medicina Crítica del Adulto
CHET-Universidad de Carabobo.
Cursante de Doctorado. Universidad Simón Bolívar.
Miembro Junta Directiva Nacional SVMI.

GUSTAVO VILLASMIL,
gustavo.villasmilstat@gmail.com
Médico internista.
Profesor asistente, Cátedra de Medicina Interna y Semiología, Facultad de Odontología, UCV.
Adjunto Servicio de Medicina II, Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica B, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV.
MTSVMI, FACP.
ORCID: 0000-0003-3376-2186.

VERÓNICA GRILLO ALVARADO,
verónica.grilloa@gmail.com
Médico residente de Segundo Año. Curso de postgrado de Medicina Interna, Hospital Universitario de Caracas.

CRISTINA LÓPEZ SÁNCHEZ,
cls161078@gmail.com
Internista,
Entrenamiento en patología médica del embarazo, Maternidad Concepción Palacios. Miembro del Grupo de Trabajo Patología Médica del Embarazo SVMI
Profesor Clínica Medica y Terapeutica - Escuela de Medicina Luis Razetti UCV
Miembro titular SVMI
Miembro American College of Physicians

JOSÉ ROLANDO AYALA,
jrayalah77@gmail.com
Internista, Miembro Titular SVMI
Vicepresidente JD Nacional SVMI
Profesor Clínica Médica y Terapéutica - Escuela de Medicina Luis Razetti UCV

CARLA ELIZABETH LOZADA SÁNCHEZ,
carlaelozada@gmail.com
Médico Cirujano, Universidad de Carabobo
Especialista en Medicina Interna, Universidad de Carabobo
Medicina del Embarazo, Servicio de Medicina Interna de la Maternidad de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera
Miembro Titular y Presidente de la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Capítulo Carabobo
Miembro Asociado, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela
Prof. Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo
Jefe de Cátedra de Semiología Médica, Universidad de Carabobo
Docente de Postgrado, Programa de Medicina Materno-Fetal, Universidad Central de Venezuela - Maternidad Concepción Palacios
Docente de Postgrado, Programa de Perinatología y Medicina Materno-Fetal, Universidad de Carabobo - Maternidad del Sur
Miembro del American College of Physicians (ACP)
Miembro de la Sociedad Norteamericana de Medicina Obstétrica (NASOM)
Doctorando del Programa Doctoral en Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo

GUILLERMO BORGA,
guillermoborgah@gmail.com
Médico Cirujano. Escuela Luis Razetti - UCV.
Médico Internista. Hospital Dr. Miguel Perez Carreño - UCV.
Médico Oncólogo. Instituto Oncologico Luis Razetti - UCV.
Coordinador docente del postgrado de Medicina Interna Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño - UCV.
Vocal de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

MARITZA DURÁN,
maritzamanueladaniela@gmail.com
Médico cirujano ULA. Especialista en Medicina Interna HUC-UCV
Instructor Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica B, escuela de medicina Luis Razetti, UCV
Ex presidente de la SVMI
Fellow del ACP
Gobernador electo del capítulo venezolano del ACP
Doctorando en Salud Pública UCV

DAVID MORÁN,
davidsalomon888@gmail.com
Médico residente de tercer Año. Curso de postgrado de Medicina Interna, Hospital Universitario de Caracas.

JOSÉ ANTONIO PAREJO ADRIÁN,
japarejoa@yahoo.com
Médico Cirujano UCV, médico especialista en medicina interna UCV.
Ex presidente de la SVMI
Fellow American College of Physicians
Miembro de la coordinación de estudios de postgrado de la facultad de medicina UCV

NOHEL S. CASTRO BLANCHARD.
Médico Cardiólogo e Intensivista,
Magister Scientiarum (Universidad de Toronto–Canadá).
Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos – Hospital de Clínicas Caracas.
Miembro honorario de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

AGRADECIMIENTO

A la Junta Directiva Nacional por la confianza depositada en nosotros para la realizacion de este proyecto editorial.

A todos los médicos colaboradores por la total disposicion demostrada, el apego a los lapsos establecidos, y el excelente contenido presentado en los temas que se les asignó. Todo esto permitió cumplir con los objetivos planteados.

A Carolina Rosenthal por el excelente trabajo de diagramación.

Gracias a Laboratorio Farma por su apoyo en la publicación de este libro.

PRÓLOGO

Desde los inicios del año 2000 he participado con Maritza Durán Castillo y José Antonio Parejo Adrián en diversas actividades académicas nacionales e internacionales sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV), incluyendo simposios, talleres, discusión de casos, conferencias, publicación de artículos y desarrollo de guías de práctica clínica, motivados fundamentalmente por los siguientes hechos:

1) Las manifestaciones clínicas de la ETEV –trombosis venosa profunda y embolia pulmonar– siguen al infarto del miocardio y al ictus isquémico, entre las causas más comunes de enfermedades cardiovasculares.
2) La ETEV afecta tanto a individuos jóvenes como ancianos, aparentemente sanos o con enfermedades crónicas y a mujeres, particularmente durante el embarazo, pero también a las que usan anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal
3) El diagnóstico y tratamiento de la ETEV compete a profesionales de múltiples áreas médicas
4) La ETEV es una complicación frecuente en escenarios de cirugía mayor, trauma, oncología, hospitalización por causas médicas y pacientes críticamente enfermos.

La importancia de la ETEV y el interés de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) por la difusión del conocimiento médico llevó en el 2017 a la publicación de un Manual de Enfermedad Tromboembólica Venosa: En el transcurso de los siete años siguientes a esa publicación ha ocurrido una evolución significativa en el campo de la ETEV –incluyendo la anticoagulación y procedimientos endovasculares– y esto condujo a los amigos Durán Castillo y Parejo Adrián (editores de este libro) a convocar a un grupo de veinte expertos en la evaluación y tratamiento de pacientes con ETEV para actualizar el libro de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Nos complace enormemente presentar este manual actualizado y, sobre todo, con un enfoque práctico sobre los factores de riesgo, fisiopatología, diagnóstico, estratificación de riesgo, tratamiento, seguimiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa.

Deseamos que esta obra, de última generación, permita a los lectores convalidar, reforzar o incorporar las modificaciones que sean necesarias, en este campo de rápido y constante progreso, en beneficio de la atención regular de pacientes con ETEV o que estén en riesgo de desarrollarla.

Nohel Castro Blanchard
miembro honorario
Sociedad Venezolana de Medicina Interna

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) ocurre debido a la formación de trombos en las venas de los miembros inferiores. Inicialmente la clínica se expresa localmente (muchas veces es asintomatica) pero en ocasiones el trombo se desprende (émbolo) y viaja por el sistema venoso hasta la vena cava inferior, pasa por las cavidades cardíacas derechas a la arteria pulmonar y ocluye a nivel de los segmentos pulmonares generándose así una tromboembolia pulmonar (TEP), causa mas frecuente de mortalidad.

Este libro busca revisar y actualizar diferentes aspectos de la ETEV. Se describen los factores de riesgo de padecerla y sus condiciones, factores demográficos, los métodos diagnósticos y posibles tratamientos, tanto en la población general como en las diferentes poblaciones especiales.

Debido a que la enfermedad tromboembólica venosa puede ser causa primaria de hospitalización, o presentarse como complicacion en pacientes sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos, ortopédicos, etc, sus metodos de estudio y tratamientos pueden ser costosos, todo esto hace importante contar con un buen método de selección de pacientes, asi como implementar un procedimiento profiláctico eficiente, y a tiempo.

La ETEV incluye a la trombosis venosa profunda (TVP) y sus complicaciones, el síndrome postrombótico (SPT) o síndrome posflebítico y la embolia pulmonar (EP).

El aspecto más importante para evitar la ETEV y sus complicaciones es la indicación de profilaxis. Se ha establecido que la incidencia de TVP puede llegar hasta 60 % en pacientes hospitalizados y hasta 40 % en pacientes oncológicos. La tromboprofilaxis ha demostrado desde hace muchos años que disminuye la incidencia de ETEV y sus complicaciones, pero aún en la actualidad muchos médicos clínicos y quirúrgicos no la consideran al momento de realizar sus indicaciones terapeuticas, porque la ETEV puede pasar inadvertida en muchas ocasiones, ser tardia en su presentación, o por otro lado debido a que el cirujano teme elevar el riesgo de hemorragia trans y posoperatoria.

El tratamiento farmacológico de la ETEV ha ido evolucionando con mucha rapidez en los ultimos veinte años, iniciando con los antagonistas de la vitamina K, luego las heparinas de bajo peso molecular y en la actualidad los anticoagulantes orales directos, que han mejorado tanto la eficacia como la seguridad. Todavía tenemos limitaciones en poblaciones especiales (pacientes oncológicos, con enfermedad renal, trombofilias,etc) que siguen siendo un reto al momento de decidir la indicación. Para el proximo año tendremos a disposicion nuevos medicamentos que tratan de mejorar la seguridad (reducir

riesgo de sangrado) sin afectar la efectividad anticoagulante.

Esperamos que el presente texto sirva como ayuda en la comprensión de la enfermedad tromboembólica venosa, su génesis, factores de riesgo, profilaxis y distintos metodos de tratamiento.

Dra. Maritza Duran Castillo
Dr. José Antonio Parejo A.
Editores

ASPECTOS GENERALES

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Martín Nieves

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), es un proceso potencialmente grave, a veces fatal, caracterizado por la formación de un trombo en el interior del sistema venoso profundo, o trombosis venosa profunda (TVP), que tiende a crecer y, eventualmente, fragmentarse y progresar en la dirección del flujo sanguíneo, alcanzando otros órganos, principalmente el pulmón en el caso de la TVP de los miembros inferiores, causando la tromboembolia pulmonar (TEP). En consideración de lo anterior, actualmente se plantea que la TVP y la TEP forman parte del espectro de una misma enfermedad, a la que llamamos ETEV.

La ETEV es una patología vascular común, con una incidencia anual de 1-2 casos por 1.000 habitantes a nivel mundial, lo cual representa aproximadamente 10 millones de casos cada año. Durante las últimas 2 décadas se ha observado un incremento constante en la incidencia de ETEV, pero aun no está claro si se trata de un aumento de la prevalencia de la enfermedad o el aumento efectivo de la detección en relación con la mejora y disponibilidad de los medios diagnósticos.

Se estima que más del 60% de los casos de ETEV están asociados con TVP, de los cuales el 96% ocurre en los miembros inferiores, y de estos el 80% es proximal. La TVP distal generalmente se comporta como un proceso autolimitado que suele ser transitorio, mientras que la TVP proximal está relacionada con enfermedades o condiciones que tienden a ser crónicas. La TVP frecuentemente es secundaria a factores hereditarios y adquiridos. Los factores de riesgo hereditarios incluyen condiciones asociadas con hipercoagulabilidad de la sangre, entre las más comunes están las mutaciones del factor V Leiden y del gen de la protrombina G20210A, mientras que los factores de riesgo adquiridos más frecuentes están relacionados con limitación de la movilidad, como cirugía > 30 min, traumatismo mayor, hospitalización por enfermedad aguda, y con hipercoagulabilidad, como edad avanzada, obesidad y cáncer activo, además de ETEV previa. Generalmente, sobre alguno o varios de estos factores de riesgo actúa un factor desencadenante que traspasa un umbral, sin embargo, en el 25-50% de los primeros episodios de TVP no se identifica ningún desencadenante.

La ETEV aumenta exponencialmente con la edad en ambos sexos, aunque difiere según el grupo etario: la mujeres tienen mayor riesgo durante la edad reproductiva (20-40 años), mientras que los hombres tienen mayor riesgo a otras edades (45-60 años). Afecta a todos los grupos étnicos en general, pero en cuanto a la condición socio-económica existe una diferencia notable, ya que es 4 veces mayor en los países cuya población tiene altos ingresos. Entre los factores de riesgo, mención aparte requiere el cáncer activo, debido a la

elevada incidencia de ETEV relacionada con esta condición, aunque varía ampliamente según el tipo de neoplasia, oscilando anualmente entre 3% en mama y vejiga, 4-7% próstata y colon, 10-12% cerebro, y 15% para cáncer de páncreas, pulmones, estómago y ovarios.

El virus SARS-CoV2 difiere notablemente en cuanto a la previamente descrita asociación entre infección y ETEV, incluyendo otras infecciones virales, ya que en los casos de COVID 19 hospitalizados y en la Unidad de Cuidados Intensivos la incidencia es más elevada, oscilando entre 14,7 y 23,2%.

La ETEV recurre frecuentemente, alrededor de 10% el primer año y de 30% después de 5-8 años. en pacientes con TVP no provocada con un factor desencadenante, y por ende está asociada a tratamiento médico prolongado, como la anticoagulación, muchas veces permanente, lo que implica un mayor riesgo de sangrado, diversos grados de incapacidad, y muerte, por lo que la ETEV es considerada una enfermedad crónica.

Cuando se trata de la manifestación más grave de ETEV, el TEP, aproximadamente el 20% de los pacientes muere durante el primer año del evento, y aproximadamente 30% a 10 años, aunque en relación con las comorbilidades relacionadas mas que con la recurrencia del mismo. La complicaciones tardías y a largo plazo, como el síndrome post-trombótico y el síndrome post-embolia pulmonar, también representan una importante carga económica y reducen la calidad de vida. El síndrome post-trombótico, un conjunto de signos y síntomas de insuficiencia venosa crónica, que va desde leve edema del tobillo hasta claudicación venosa y úlceras puede llegar a ser moderado a grave en el 20-35% de los pacientes con TVP. Casi el 50% de los pacientes que han sufrido TEP refieren restricciones para el ejercicio y limitaciones funcionales durante el primer año posterior al evento, y una minoría, 3% aproximadamente, presenta hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, la expresión más seria del síndrome post-tromboembolia pulmonar. En EEUU el costo anual de los cuidados de salud asociados a ETEV oscilan entre 7.000-10.000 millones de USD, y en Europa entre 1.500-2.200 millones de USD. Afortunadamente, en las últimas décadas se observa un descenso progresivo de morbilidad y mortalidad asociadas a ETEV, de 12,8 a 6,5 por 100.000 personas, y sin diferencias importantes en cuanto al género, en probable relación con los incesantes avances diagnósticos y terapéuticos en este campo.

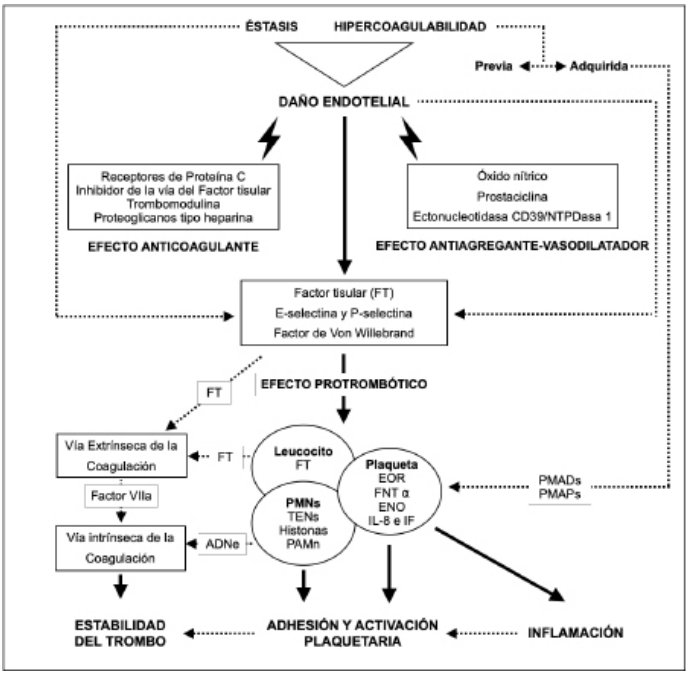
FISIOPATOLOGÍA

La ETEV se caracteriza por el desarrollo de trombos en todos los territorios venosos, aunque es mas frecuente encontrarlos en los bolsillos formados en las válvulas y senos venosos dilatados de los miembros inferiores, donde tienen una estructura laminar primordialmente constituida por los elementos formes de la sangre y fibrina. En las primeras fases del crecimiento, el trombo no está bien adherido al endotelio subyacente, y es entonces cuando existe el

mayor riesgo de dislocación y, en consecuencia, de TEP.

Los factores que predisponen a la trombosis venosa fueron descritos inicialmente por Virchow en 1856, una triada que incluye estasis del flujo sanguíneo, daño y disfunción endotelial, e hipercoagulabilidad. Sin embargo, y en la medida que avanzamos en el conocimiento del campo molecular, esta solo representa una explicación sencilla que permite resumir un proceso fisiopatológico que vemos cada vez más complejo. La patogenia de la ETEV, además del daño endotelial, incluye otros mecanismos celulares y moleculares, como la acción de macrófagos, plaquetas y eritrocitos, y células del sistema inmune innato, un proceso que ha sido denominado inmunotrombosis.

El extenso estudio del que ha sido objeto el endotelio vascular durante las últimas décadas ha evidenciado que el endotelio del vaso venoso intacto normalmente expresa receptores endoteliales de proteína C, inhibidor de la vía del factor tisular (FT), trombomodulina y proteoglicanos tipo heparina, con un efecto conjunto anticoagulante natural, y óxido nítrico, prostaciclina y ectonucleotidasa CD39/NTPDasa 1 que contribuyen al funcionamiento endotelial, inhibición de la agregación plaquetaria y vasodilatación. Este delicado equilibrio natural entre factores pro y anticoagulantes es alterado por el evento inicial y disparador de la ETEV, que es el daño endotelial producido por inflamación local o sistémica e hipoxemia, que lleva a la disminución o inactivación de las vías de anticoagulación mencionadas y al aumento de proteínas protrombóticas, como el FT, y moléculas de adhesión que atrapan leucocitos y plaquetas, como las E-selectina y P-selectina, y el factor de Von Willebrand (FvW), estas últimas también aumentadas por el flujo sanguíneo bajo. Subsecuentemente, las plaquetas y leucocitos se unen a estas selectinas y al FvW, y los leucocitos expresan FT, desencadenando la activación de la cascada de coagulación, inicialmente la vía extrínseca, y luego la vía intrínseca a través del Factor VIIa, y los neutrófilos polimorfonucleares liberan trampas extracelulares de neutrófilo (TENs), un conjunto de histonas, ácido desoxirribonucleico extracelular (ADNe) y proteínas antimicrobiales de neutrófilo, que constituyen un andamiaje para la formación del trombo e inducen adhesión y activación plaquetaria, y el ADNe también activa la vía intrínseca de la coagulación, manteniendo la estabilidad del trombo. El daño y la inflamación modulan la activación plaquetaria mediante Patrones Moleculares Asociados a Daño (PMADs) y Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PMAPs) que se unen a receptores de tipo Toll (RTTs) expresados por la plaquetas y otras células del sistema inmunitario, generando especies de oxígeno reactivo (EOR) y especies de nitrógeno (ENO), y produciendo citoquinas, como interleucina-8, factor de necrosis tumoral α e interferón.



Mecanismos propuestos en el desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa. FT = Factor tisular. PMNs = Neutrófilos polimorfonucleares. TENs = Trampas extracelulares de neutrófilo. ADNe = Ácido desoxirribonucleico extracelular. PAMn = Proteínas antimicrobiales de neutrófilo. PMADs = Patrones Moleculares Asociados a Daño. PMAPs = Patrones Moleculares Asociados a Patógenos. EOR = Especies de oxígeno reactivo. ENO = Especies de nitrógeno. IL-8 = interleucina-8. FNT α = Factor de necrosis tumoral α. IF = interferón.

En el COVID-19 también se observan procesos fisiopatológicos de inmunotrombosis, pero aunados a fenómenos sólo inherentes a este patógeno, debido a la particular interacción del virus SARS-CoV2, mediante su proteína S, con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)-2 en la células endoteliales, lo que induce disfunción endotelial por estrés oxidativo a través de la vía NADPH y sobre-expresión de cicloxigenasa-2, lipoxigenasa-1 y factor de crecimiento endotelial vascular, además de vasoconstricción mediada por el incremento de la liberación de angiotensina-II. La respuesta inflamatoria juega un rol primordial a través de la activación del complemento, elevación de citoquinas pro-inflamatorias, como interleucina-6 e interleucina-17A, que activan plaquetas, FT y la cascada de coagulación. También se altera la fibrinolisis por múltiples vías, como la reducción de proteína C y antitrombina, y el aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).

REFERENCIAS

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Thromb Res 2014; 134: 931–38.
2 Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 464–74.
3 Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. Am J Med 2013; 126: 832.e13–21.
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e139–e596.
5. Spencer FA., Emery C., Joffe SW., Pacifico L., Lessard D., Reed G., Gore JM., Goldberg RJ. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous tromboembolism. The Worcester VTE study. J. Thromb. Thrombolysis 2009; 28: 401–409.
6. Wendelboe AM., Raskob GE. Global Burden of Thrombosis. Circ. Res. 2016; 118: 1340–1347.
7. Khan F., Rahman A., Carrier M., Kearon C., Weitz JI., Schulman S., Couturaud F., Eichinger S., Kyrle PA., Becattini C., et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2019; 366: l4363.
8. Braithwaite I., Healy B., Cameron L., Weatherall M., Beasley R. Venous thromboembolism risk associated with protracted work and computer-related seated immobility: A case-control study. JRSM Open 2016; 7: 2054270416632670.
9. Baglin, T. Inherited and Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolism. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2012; 33: 127–137.
10. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C., Silingardi M., Taliani MR., Miccio M., Imberti D., Poggio R., Ageno W., Pogliani E., et al. Extended Oral Anticoagulant Therapy after a First Episode of Pulmonary Embolism. Ann. Intern. Med. 2003: 139: 19–25.
11. Murin S., Romano PS., White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Thromb. Haemost. 2002; 88: 407–414.
12. Roach RE, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S. Sex di”erence in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. Circulation 2014; 129: 51-56.
13. Siegal DM, Eikelboom JW, Lee SF, et al. Variations in incidence of venous thromboembolism in low-, middle- and high-income countries. Cardiovasc Res 2020; 117: 576–84.
14. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. Thromb Haemost 2017; 117: 57–65.
15. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. Thorax. 2021; 76(10): 970-979.
16. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. A systematic review and a meta- analysis of the literature. Thromb Haemost 2011; 106: 439-47. doi: 10.1160/TH11-02-0116. Epub 2011 Jul 4. PMID: 21725580.
17. Bikdeli B, Wang Y, Jimenez D, et al. Pulmonary embolism hospitalization, readmission, and mortality rates in US older adults, 1999–2015. JAMA 2019; 322: 574–76.
18. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, Cuttica M, Schimmel DR, Courtney DM, Waterer GW, Wunderink RG. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. Chest. 2016;150:35–45.
19. Rabinovich A, Kahn SR. How I treat the postthrombotic syndrome. Blood 2018; 131: 2215–22.
20. Sista AK, Klok FA. Late outcomes of pulmonary embolism: the post-PE syndrome.

Thromb Res 2018; 164: 157–62.
21. Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Epidemiology of the post-thrombotic syndrome. Thromb Res 2018; 164: 100–09.
22. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost 2009; 7: 884–88.
23. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. Eur Respir J 2017; 49: 1601792.
24. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, et al. Functional and exercise limitations after a firstepisode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. Chest 2017; 151: 1058–68.
25. Barco S, Woersching AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. Thromb Haemost 2016; 115: 800–08.
26. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. Thromb Res 2016; 137: 3–10.
27. Barco S., Mahmoudpour S.H., Valerio L.; Klok F.A., Münzel T.; Middeldorp S., Ageno W., Cohen AT., Hunt B.J., Konstan-tinides, S.V., et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–2015: Analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. Lancet Respir. Med. 2020; 8: 277–287.
28. Saha P., Humphries J., Modarai B., Mattock K., Waltham M., Evans CE., Ahmad A., Patel AS., Premaratne S., Lyons OT., et al. Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: Current concepts and future directions. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011; 31: 506–512.
29. Prandoni P., Noventa F.; Ghirarduzzi A., Pengo V., Bernardi E., Pesavento R., Iotti M., Tormene D., Simioni P., Pagnan A.; et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. Haematologica 2007; 92: 199–205.
30. Koupenova M., Kehrel BE., Corkrey HA., Freedman JE. Thrombosis and platelets: An update. Eur. Heart J. 2017; 38: 785–791.
31. Piazza G. Beyond Virchow's Triad: Does cardiovascular inflammation explain the recurrent nature of venous thromboembolism? Vasc. Med. 2015; 20: 102–104.
32. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 2013; 13: 34–45.
33. Blann AD., Lip GY. Virchowc's triad revisited: The importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. Thromb. Res. 2001; 101: 321–327.
34. Esmon CT., Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. Annu. Rev. Physiol. 2011; 73: 503–514.
35. Mackman, N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. J Clin. Invest. 2012; 122: 2331–2336.
36. Watson SP. Platelet activation by extracellular matrix proteins in haemostasis and thrombosis. Curr. Pharm. Des. 2009; 15: 1358–1372.
37. Atkinson B., Dwyer K., Enjyoji K., Robson SC. Ecto-nucleotidases of the CD39/NTPDase family modulate platelet activation and thrombus formation: Potential as therapeutic targets. Blood Cells Mol. Dis. 2006; 36: 217–222.
38. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: The leukocyte adhesion cascade updated. Nat. Rev. Immunol. 2007; 7: 678–689.
39. Williams M.R., Azcutia V., Newton G., Alcaide P., Luscinskas FW. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. Trends Immunol. 2011; 32: 461–469.
40. Savchenko AS., Martinod K., Seidman MA. Wong SL., Borissoff JI., Piazza G., Libby P., Goldhaber SZ., Mitchell RN., Wagner DD., et al. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. J. Thromb. Haemost. 2014; 12: 860–870.
41. Xu, X., Wu, Y., Xu, S., Yin, Y., Ageno W., de Stefano V., Zhao Q., Qi, X. Clinical

significance of neutrophil extracellular traps biomarkers in thrombosis. Thromb. J. 2022; 20: 63.
42. Cognasse F., Hamzeh H., Chavarin P., Acquart S., Genin C., Garraud O. Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets. Immunol. Cell Biol. 2005; 83: 196–198.
43. Beutler BA. TLRs and innate immunity. Blood 2009; 113: 1399–1407.
44. Blasius AL., Beutler, B. Intracellular toll-like receptors. Immunity 2010; 32: 305–315.
45. Fitzgerald KA., Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. Cell 2020; 180: 1044–1066.
46. Heestermans M., Poenou G., Duchez A.C., Hamzeh-Cognasse H., Bertoletti L.; Cognasse F. Immunothrombosis and the Role of Platelets in Venous Thromboembolic Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23,:13176.
47. Mohammad AM., Ali MA., Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc. Med. 2021; 31: 143–160.
48. Varga Z., Flammer AJ., Steiger P.; Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel AS., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020; 395: 1417–1418.
49. Gianni P., Goldin M., Ngu S., Zafeiropoulos S., Geropoulos G., Giannis D. Complement-mediated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19: A review. World J. Exp. Med. 2022; 12: 53–67.
50. Tudoran C., Velimirovici DE., Berceanu-Vaduva DM., Rada M.; Voita-Mekeres F., Tudoran M. Increased Susceptibility for Thromboembolic Events versus High Bleeding Risk Associated with COVID-19. Microorganisms 2022,;10: 1738.
51. The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: An evolving story. Lancet Haematol. 2020; 7: e425.

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.

Mariflor Vera

La Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) comúnmente se presenta como trombosis venosa profunda en miembros inferiores y cuya complicación más temida es la embolia pulmonar. Sin embargo, la trombosis venosa se puede presentar en otros territorios venosos como en los miembros superiores, abdomen y pelvis. Una vez establecida la ETEV, los pacientes deben ser tratados y evaluados con interrogatorio y examen físico exhaustivos acompañados de exámenes complementarios para determinar la presencia de factores de riesgo para ETEV.

En la patogenia de la ETEV se acepta que esta se produce como resultado de lo que se conoce como la triada de Virchow, que incluye lesión endotelial vascular, éstasis en el flujo sanguíneo y estado de hipercoagulabilidad.

La presencia de al menos un factor de riesgo para ETEV varía entre 80% a 50% de estos pacientes y es frecuente encontrar más de un factor de riesgo por lo que se considera una enfermedad multicausal en la que pueden intervenir factores genéticos y circunstanciales. Así, se ha reportado mayor riesgo de ETEV en presencia de enfermedad grave y trombofilia o inmovilización.

Los factores de riesgo para ETEV se han clasificado según diversos aspectos sobre todo basándose en definiciones de estudios epidemiológicos. Existen diferentes nomenclaturas /clasificaciones para los hechos y condiciones que aumentan el riesgo de padecer ETEV. Así en la literatura científica podemos encontrarlos clasificados como provocados y no provocados, predisponentes y desencadenantes o disparadores, hereditarios y adquiridos, incluso clasificados como demográficos, conductuales, ambientales y relacionados con el estado de salud del paciente. Si bien el uso de los términos provocado y no provocado puede ser útil para guiar la duración del tratamiento, principalmente para usar estrategias de prevención secundaria, el uso de los mismos en el ámbito clínico puede entorpecer la toma de decisiones puesto que tiende a plantearse que se usará tiempo finito para los provocados y de forma indefinida para los no provocados. Un ejemplo de esto se aprecia claramente en mujeres con ETEV asociada a uso de terapia hormonal y en pacientes con Cáncer incurable con ETEV, en ambos la duración de la estrategia de prevención secundaria es diferente aunque las dos situaciones son consideradas como “provocado”.

En la figura 1 se presenta una clasificación comprensiva de los factores que aumentan el riesgo de padecer ETEV.

Factores hereditarios / genéticos

La Trombofilia hereditaria predispone a desarrollar ETEV. Las más estudiadas se aprecian en el cuadro 1.

Se han identificado numerosos factores de riesgo genéticos que predisponen a padecer ETEV así como la heredabilidad de la misma, la cual varía de 23-30% hasta 40 -60%, siendo más alta en estudios basados en grupos familiares.

La mitad o más (50-60%) de los casos con estado de hipercoagulabilidad hereditario están asociados a mutación del Factor V de Leiden y mutación del gen 20210A de la protrombina.

El resto de los casos de estados de hipercoagulabilidad hereditarios, en su mayoría se deben a defectos de la proteína C, proteína S y antitrombina.

Por otra parte, se han descrito hallazgos de 2 o más defectos protrombóticos en pacientes con trombofilias familiares, particularmente en conjunto con factor V de Leiden. Esta condición aumenta el riesgo para ETEV en comparación con individuos portadores de un solo defecto. Tal es el caso de los hallazgos presentados en una revisión de cuatro estudios donde cerca del 75% de los miembros de la familia que eran portadores de dos defectos habían experimentado trombosis en comparación con el 10 al 30 por ciento de los portadores de un solo defecto.

Además, la combinación de trombofilia hereditaria más la presencia de factores de riesgo adquirido también aumenta el riesgo de presentar ETEV como son el embarazo y el uso de terapia estrogénica en mujeres con déficit de proteína anticoagulantes.

Se han descrito otras trombofilias supuestamente hereditarias pero aún no está claro si aumentan el riesgo de ETEV. Estas son: Deficiencia del cofactor II de la heparina, alteración del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), disfibrinogenemia, deficiencia de Factor XII.

Cuadro 1. Trombofilias hereditarias
Factor V Leiden
Mutación del gen de la Protrombina G20210A
Deficiencia de proteína S
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de antitrombina

Factores adquiridos /circunstanciales

Los factores de riesgo adquiridos suman una larga lista de condiciones asociadas con el desarrollo de ETEV; entre estas se incluye situaciones temporales como hospitalización, fractura de huesos largos, embarazo, uso de

hormonas sexuales, inmovilización, cirugía, y otras más estables como fumar, cáncer, edad, ETEV previa, edad mayor de 65 años, síndrome antifosfolípidos y enfermedades graves.

Muchos pacientes con ETEV tienen más de un factor de riesgo adquirido. En un estudio poblacional sobre la incidencia de ETEV en habitantes de Worcester en USA, se reportó la prevalencia de los siguientes factores: más de 48 horas de inmovilidad en el mes anterior (45%), ingreso hospitalario en los últimos tres meses (39%), cirugía en los últimos tres meses (34%), neoplasia maligna en los últimos tres meses (34%), infección en los últimos tres meses: (34%), hospitalización actual: (26%). Solo 11% de los episodios de ETEV no tenían ninguno de estos seis factores, mientras que 36% tenía 1 a 2 factores y 53 % más de 3 factores.

Igualmente, la presencia de la combinación de factores hereditarios y adquiridos en un individuo aumenta el riesgo de ETEV como bien lo mostró el estudio MEGA que evaluó el riesgo de trombosis venosa en pacientes con enfermedad grave.

A continuación, haremos mención de los principales factores de riesgo adquiridos.

Hospitalización

Entre el 40 % y el 60 % de todos los eventos de ETEV ocurren durante o en los 3 meses posteriores a una hospitalización, y la hospitalización aumenta el riesgo de TEV en aproximadamente 100 veces. Este riesgo está relacionado tanto con las condiciones de salud que llevaron a la hospitalización como con la falta de movilidad frecuente en los pacientes hospitalizados. Además, la ETEV asintomática se asocia con un riesgo de muerte tres veces mayor entre los pacientes hospitalizados y gravemente enfermos.

ETEV previa

La ETEV previa es un factor de riesgo importante para la TEV recurrente. Así el riesgo de recurrencia después de un episodio agudo de trombosis venosa se ha reportado del 18, 25 y 30 por ciento a los dos, cinco y ocho años, respectivamente. El riesgo es altamente dependiente de los factores presentes en el paciente, siendo mayor ante la presencia de condiciones estables como el cáncer y menor en condiciones temporales como en la inmovilización y en las cirugías mayores recientes. Además, la localización y tipo de un primer evento también se ha relacionado con la recurrencia del mismo. Es decir, ante un primer evento de ETEV con Embolia pulmonar (EP) será más probable tener EP durante la recurrencia. La misma situación se plantea con la trombosis venosa profunda.

Cáncer

La ETEV en pacientes con cáncer presenta una incidencia anual que

oscila entre el 0,5% y el 20%, dependiendo del tipo de cáncer y del tratamiento oncológico administrado. El riesgo de ETEV se ve influenciado por el tipo, el estadio, ciertos tratamientos, los catéteres centrales y los procedimientos quirúrgicos. Existen puntuaciones específicas de riesgo de trombosis para pacientes con cáncer en general, así como para pacientes con ciertos tipos de cáncer sometidos a tratamiento específico. Los cinco sitios más comunes para el cáncer diagnosticado en el momento de la ETEV reportados en un estudio danés fueron: Pulmón– 17%, Páncreas – 10 %, Colon y recto– 8 %, Riñón – 8 %, Próstata – 7 %. Es de hacer notar que la ETEV puede presentarse como expresión de cáncer oculto en pacientes en los cuales no se encuentra factor de riesgo hereditario ni adquirido evidente.

Estado hormonal

El riesgo de ETEV es alto en mujeres que reciben terapia hormonal para anticoncepción, infertilidad, terapia de remplazo y en embarazadas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad de la terapia siendo mayor en pacientes que reciben terapia continua que en aquellas que reciben terapia de forma cíclica con periodos de descanso.

Durante el embarazo se generan una serie de condiciones que favorecen la aparición de ETEV, así como procedimientos relacionados al final del mismo y con las complicaciones. En la primera semana de posparto es alto, pero va disminuyendo a medida que transcurren las semanas hasta las 12 semanas.

Cirugía

Durante la cirugía, especialmente la ortopédica, la vascular mayor, la neurocirugía y la cirugía oncológica, el riego de ETEV aumenta de forma considerable sobre todo si coexisten otros factores como edad avanzada, ETEV previa, coexistencia de cáncer o enfermedades médicas (p. ej., enfermedad cardíaca), trombofilia y tiempos quirúrgicos, anestésicos y de inmovilización más prolongados.

Inmovilización/ inamovilidad

Los estados de inmovilización como durante infarto, lesiones de los miembros inferiores, ictus, insuficiencia cardiaca descompensada, y aquellos de baja movilidad como ocurre durante viajes largos o largas jornadas de trabajo sentado están asociados a estasis venosa y constituyen factores de riesgo importantes para ETEV.

Síndrome antifosfolípidos

Los pacientes con síndrome antifosfolípidos (SAF) así como aquellos con lupus eritematoso sistémico o anticoagulante lúpico pueden tener un riesgo de ETEV de hasta 3 veces más que individuos sin estas condiciones. Esto se ha explicado por la presencia de regulación al alza de factores procoagulantes y, al mismo tiempo, disminuyendo los niveles de anticoagulantes fisiológicos a través

de la inflamación sistémica y como consecuencia de algunos tratamientos para enfermedades autoinmunes, así como una mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos que conducen a una mayor incidencia de SAF en esta población de pacientes

Medicamentos

El uso de esteroides se asocia con un mayor riesgo de TEV. El riesgo fue mayor en los usuarios primerizos (razón de tasas de incidencia, 3,06; 95% 2,77-3,38) y aumentó con las dosis acumuladas. Una base de datos de casi 800.000 mujeres en el Reino Unido y Escocia informó de un mayor riesgo de ETEV en las mujeres que tomaban antidepresivos en comparación con las mujeres que no informaron ni depresión ni uso de antidepresivos (HR 3,9). El ácido tranexámico se asoció con un aumento de más de tres veces en el riesgo de TEV, después de ajustar los factores de confusión preespecificados.

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) con trombosis está descrita como una complicación del tratamiento con heparina. Por lo tanto, si un paciente que recibe heparina desarrolla un evento tromboembólico arterial o venoso, la presencia de trombocitopenia sugiere que esto se debe a TIH y no a un fracaso de la anticoagulación.

Otros factores de riesgo

Una serie de condiciones se han descrito como factores que aumentan el riesgo de padecer ETEV. Entre estas se describen: obesidad, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico, trauma severo, edad mayor 65 a, IC, tabaquismo, microalbuminuria, síndromes asociados a hiperviscosidad, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por Sars-COV2 (COVID-19) y algunas vacunas contra este virus, malformaciones venosas como el síndrome Paget-Schroetter, síndrome de May-Thurner y las anormalidades de la vena cava inferior.

FIGURA 1. CLASIFICACIÓN COMPRENSIVA DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA ETEV

REFERENCIAS

1. Kenneth A Bauer, Gregory YH Lip. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis/2023
2. https://www.riete.org/info/charts/index.php
3. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet. 1999; 353: 1167–1173.
4. Ocak G, Vossen CY, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC, Lijfering WM. Riesgo de trombosis venosa en pacientes con enfermedades graves: resultados del estudio MEGA. J Trombo hemostático 2013; 11(1):116.
5. Cushman M. et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Am. J. Med 2004;117: 19–25.
6. Lutsey PL, et al. Correlates and consequences of venous thromboembolism: the Iowa Women's Health Study. Am. J. Public Health 2010; 100:1506–1513.
7. Lindström S, et al. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. Blood 2019; 134: 1645–1657.
8. Klarin D, et al. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. Nat. Genet 2019; 51:1574–1579 .

9. Zoller B. Genetics of venous thromboembolism revised. Blood 2019; 134: 1568–1570.
10. Hotoleanu C. In: Thrombosis and Embolism: from Research to Clinical Practice. Islam MS ed. Springer: 2017; 1, 253–272.
11. Zöller B, et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. Expert. Rev. Hematol 2020;13: 971–98.
12. Koeleman BP, Reitsma PH, Bertina RM. Familial thrombophilia: a complex genetic disorder. Semin Hematol 1997; 34:256.
13. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. Arch Intern Med 2007; 167:282.
14. Ocak G, Vossen CY, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC, Lijfering WM. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study. J Thromb Haemost. 2013;11(1):116.
15. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41: 3–14.
16. Jordan X, et al. Venous thrombosis risk during and after medical and surgical hospitalizations: the Medical Inpatient Thrombosis and Hemostasis (MITH) study. J Thromb Haemost 2022; 20: 1645–1652.
17. Barnathan ES, et al. Increased risk of death in acutely ill medical patients with asymptomatic proximal deep vein thrombosis or symptomatic venous thromboembolism: insights from the Magellan study. Blood 2019;134 (Suppl. 1), 163–163.
18. Johannesdottir SA, Horváth-PuhóE, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, Pedersen L, Sørensen HT. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. JAMA Intern Med 2013 May;173(9):743-52.
19. Parkin L, Balkwill A, Sweetland S, Reeves GK, Green J, Beral V, Million Women Study Collaborators. Antidepressants, Depression, and Venous Thromboembolism Risk: Large Prospective Study of UK Women. J Am Heart Assoc 2017;6(5)
20. Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR, Sperry JL, Peitzman AB, Brown JB, Neal MD. Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. J Trauma Acute Care Surg 2019;86(1):20.
21. Levine RL, McCollum D, Hursting MJ. How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? Chest 2006;130(3):681

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Andrea Bonelli

El diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), se basa en evaluar la probabilidad clínica de tromboembolia venosa (TEV) en una población antes de las pruebas de diagnóstico, lo que se conoce como probabilidad previa a la prueba, (PTP). Con base a esto, los pacientes se clasificarán en probabilidad baja/intermedia/alta o probable/poco probable de TEV. La prevalencia de TEV en una población influye en el valor predictivo de las pruebas diagnósticas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La sintomatología referida por los pacientes puede variar dependiendo del sitio donde ocurra la trombosis y de la profundidad de esta. Recordemos que la ETEV puede ocurrir en casi cualquier sistema, pero para fines prácticos nos enfocaremos en la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), dos entidades estrechamente relacionadas, y que generan altas tasas de morbimortalidad en nuestro país y en el mundo.

Se identifican múltiples factores de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa, incrementándose proporcionalmente las complicaciones según el número de factores de riesgo predisponentes presentes en el paciente.

La enfermedad tromboembólica venosa no se puede diagnosticar ni excluir con certeza sin el apoyo de estudios de imágenes altamente costosos y poco disponibles en atención primaria, por lo que se hacen necesarias estrategias de diagnóstico costo-efectivas. El análisis siempre debe empezar por la probabilidad clínica del diagnóstico de TVP/EP, basado en los factores de riesgo del paciente:

- Antecedentes de TEV
- Edad mayor a 65 años
- Neoplasias activas (especialmente pulmón, páncreas, colorrectal, riñón y próstata)
- Poca movilidad por trauma o cirugía reciente
- Daño neurológico o uso de férulas de inmovilización
- Viajes prolongados
- Portadores de catéteres intravenosos,
- Embarazo, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal con estrógenos
- Obesidad
- Trombofilias hereditarias: mutación de factor V Leiden o gen de protrombina y deficiencias de proteína S, C o antitrombina
- Síndrome antifosfolípidos
- Insuficiencia cardíaca congestiva

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome nefrótico, entre otros.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Debe hacerse un examen completo de miembros superiores, inferiores, abdomen y pelvis en pacientes con sospecha de TVP, aunque en la mayoría de los casos los hallazgos suelen ser inespecíficos. Los signos a los cuales debemos prestar especial atención son los siguientes:

a. Venas superficiales dilatadas
b. Edema unilateral (con diferencia medida en la circunferencia de la pantorrilla, muslo o brazo)
c. Eritema, dolor, calor unilateral en el miembro afectado
d. Dolor en el recorrido de la vena involucrada
e. Signos locales o generales de malignidad (por ejemplo, aumento de volumen en miembro inferior que se asocia a masa palpable ipsilateral)

Todos estos signos son muy sensibles, pero poco específicos, y entre ellos, la diferencia entre la medida de la circunferencia del miembro suele ser el hallazgo más útil, reportándose en la literatura que este por si solo aumenta la probabilidad de TVP al doble. Signos semiológicos como el de Homan son muy poco específicos.

En virtud de lo anteriormente expuesto, se plantea la estratificación de riesgo, que permita tomar decisiones inteligentes y efectivas en pacientes con sospecha de primer evento trombótico, calculando la probabilidad pretest, con la realización de dímero D en pacientes seleccionados, lo cual permitirá el uso estratégico de la ecografía como medio diagnóstico. En pacientes con eventos recurrentes podrían utilizarse otros métodos diagnósticos, como la tomografía y la venografía por resonancia magnética.

El objetivo de las pruebas diagnosticas es confirmar o descartar con un nivel aceptable de certeza la probabilidad de TEV, justificando así la instauración o no de terapia anticoagulante.

En pacientes con sospecha de primer evento tromboembólico, se sugiere la estimación de la probabilidad pretest, con posterior cuantificación de dímero D y ecografía, dependiendo de la misma. Podemos utilizar la escala de Wells, o la escala de Wells modificada, estratificando a los pacientes en tres categorías de riesgo: baja, moderada y alta.

La escala modificada de Wells incluye todos los parámetros de su predecesora, pero adicionalmente le da un puntaje al hecho que el paciente haya presentado previamente algún evento tromboembólico.

Escala de Wells para TVP de extremidad inferior	
Componente	Puntaje
Cáncer activo	1
Sensibilidad localizada	1
Edema en toda la pierna	1
Edema de pantorrilla > 3 cm (medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema picaduras	1
Venas superficiales colaterales	1
TVP anterior	1
Postrado en cama/cirugía	1
Parálisis	1
Diagnóstico alternativo	-2

Se interpreta de la siguiente forma:
- 0 puntos: baja probabilidad
- 1 a 2 puntos: probabilidad moderada.
- 3 a 8 puntos: alta probabilidad

En pacientes con baja probabilidad de TVP, se sugiere que se realice dímero D (a menos que se espere que sea positivo por alguna otra razón, por ejemplo, cirugía reciente). En estos casos, se sugiere la realización directamente de la ecografía.

Si el dímero D es normal (utilizando como punto de corte <500 ng/ml) en pacientes con pretest negativo NO se necesitan pruebas adicionales y se descarta el diagnóstico.

Si el dimero D es positivo (>500 ng/ml) en pacientes con bajo pretest, se procederá a hacer una ecografía o ecografía compresiva proximal. Si se confirma el diagnóstico mediante este método y el paciente cumple con los criterios para el tratamiento, no debe dilatarse el inicio del mismo.

Si la ecografia es negativa para TVP, no es necesario hacer ninguna otra prueba adicional.

En pacientes con pretest moderado para TVP se recomienda realizar dímero D de alta sensibilidad, bajo la misma condición previa de no realizar la prueba si se espera que la misma sea positiva por alguna otra causa. De ser así, se debe proceder a la imagen ecográfica como medio diagnóstico.

Si el dímero D es normal (≤ 500ng/dl) no es necesario hacer ninguna otra prueba. Si el resultado es mayor a 500ng/dl, debe hacerse la ecografía, pero

a diferencia de los pacientes de bajo riesgo, si al realizar la ecografía distal no hay hallazgos, debe proceder realizar ecografía de todo el miembro o una nueva ecografía proximal a 1 semana del evento.

En pacientes con pretest alto para TVP, se sugiere la realización, en primera instancia, de la ecografía proximal compresiva o de todo el miembro, ya que a diferencia de los pacientes con bajo o moderado pretest, en estos casos el dímero D no es confiable. Si la ecografía arroja un resultado positivo se deberá iniciar tratamiento. De lo contrario, no es necesaria otra prueba.

En la actualidad se sabe que los valores de dímero D aumentan con la edad, y a sabiendas de que se trata de una prueba muy sensible, este dato obstaculiza aún más la especificidad en este grupo etario, por lo cual un punto de corte mayor, en lugar del punto de corte habitual, mejorará su valor operativo según un meta análisis. Se debe aplicar la siguiente formula: Edad (en años) X 10ng/ml en pacientes mayores de 50 años. Esta prueba de laboratorio no debe ser usada por si sola en pacientes con sospecha de TVP, siempre debe ir acompañada de la probabilidad pretest y de la ecografía cuando esté indicado.

En cuanto a la elección del tipo de ecografía (proximal vs todo el miembro), hay que tomar en cuenta el tiempo de realización de la prueba (5-10 minutos vs 15-20 minutos). Ambas pruebas tienen una alta sensibilidad para la detección de trombosis de venas proximales, que realmente son las que ameritan tratamiento anticoagulante para control de síntomas y prevenir progresión, reduciendo el riesgo de síndrome post trombótico. La ecografía de miembro completo además incluye el estudio de las venas distales, que habitualmente no necesitan de tratamiento anticoagulante, porque adicionalmente el riesgo de embolización es bajo. Adicionalmente, múltiples estudios prospectivos ya han demostrado que no es necesaria la función de doppler color, ya que no mejora la sensibilidad de los estudios ecográficos, y que la falta de compresibilidad de la vena ya es suficiente para obtener un diagnostico confiable.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

La TEP puede presentarse de manera muy variada, e inclusive ser asintomática o generar muerte súbita. El síntoma más común es la disnea, seguido por dolor torácico, en muchas ocasiones inespecífico, y tos. Sin embargo, muchos pacientes, incluso aquellos con tromboembolias extensas pueden tener manifestaciones inespecíficas.

Según el Grupo de Investigación Prospectiva de Diagnostico de Embolia Pulmonar (PIOPED), se enumeran por orden de frecuencia los síntomas más comunes en pacientes con TEP.

1. Disnea en reposo o con el esfuerzo
2. Dolor torácico (pleurítico)
3. Tos
4. Ortopnea

5. Aumento de volumen o dolor en la pantorrilla (sospecha de TVP que embolizó)
6. Sibilancias a la auscultación
7. Hemoptisis

Presentaciones atípicas pueden incluir arritmias transitorias o persistentes (fibrilación auricular), síncope, y en casos muy raros, ronquera (por dilatación de la arteria pulmonar). La instauración de la disnea suele ser aguda (en minutos e incluso segundos). La disnea es menos frecuente en pacientes ancianos sin historia de patología cardiopulmonar y más frecuente en pacientes con patología de vasos principales o vasos lobares. Un aproximado de 10% de los pacientes pueden presentar síntomas de infarto pulmonar cuando la afección es por émbolos más pequeños y periféricos, y en este grupo de pacientes es más común el dolor torácico por inflamación pleural. En el infarto pulmonar también puede aparecer hemorragia que se traduce clínicamente en hemoptisis.

Algunos pacientes pueden cursar con sintomatología de manera subaguda, en semanas o días y estos pacientes suelen tener afectación más grande y central en comparación a aquellos que tienen síntomas de 7 o menos días de evolución. Los signos y síntomas de presentación se vuelven más ominosos conforme pasa el tiempo, llegando a presentar incluso inestabilidad hemodinámica rápidamente, en probable relación a embolización recurrente o hipertensión pulmonar secundaria a vasoconstricción. Los signos de presentación más comunes incluyen:

- Taquipnea
- Dolor o edema en pantorrilla, con venas superficiales palpables
- Taquicardia
- Agregados pulmonares
- Disminución de ruidos respiratorios (en infarto pulmonar)
- Acentuación del componente pulmonar del 2do ruido cardiaco
- Ingurgitación yugular
- Fiebre (lo cual puede llevar a confundir el diagnostico con procesos infecciosos agudos).

La trombosis venosa en miembros superiores es por definición menos embolígena que la TVP en miembros inferiores, sin embargo, en casos de alta sospecha clínica no debe ignorarse su presencia.

La tromboembolia venosa masiva puede estar acompañada de falla ventricular derecha, que se manifiesta con síntomas de insuficiencia cardiaca. Puede también haber estado de shock hemodinámico en aquellos pacientes con trombos pequeños, pero hipertensión pulmonar grave. Electrocardiográficamente, la aparición aguda de un bloqueo de rama derecha del Haz de His es también un signo de falla ventricular derecha y shock inminente. La TEP debe ser sospechada cuando hay hipotensión acompañada de aumento de la presión venosa central que no pueda ser explicada por infarto

de miocardio, neumotórax o taponamiento cardiaco.

Las pruebas de laboratorio no son diagnósticas, pero si pueden confirmar o desechar diagnósticos diferenciales y tienen importancia pronóstica.

En el panel básico de laboratorio puede haber leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular, de LDH y aminotransferasas. En un 18% de los pacientes la gasometría arterial es normal, aunque habitualmente puede encontrarse hipoxemia, alcalosis respiratoria e hipocapnia. En pacientes con TEP masiva puede haber acidosis láctica e hipercapnia. A más baja la saturación de oxígeno por oximetría de pulso, peor será el pronóstico. NT-proBNP y troponinas pudieran ser útiles en el pronóstico para estratificación de riesgo en pacientes con TEP aguda.

Los cambios electrocardiográficos son comunes pero inespecíficos. Puede haber taquicardia y alteraciones del segmento ST y la onda T. Históricamente, el patrón S1Q3T3 ha sido sugestivo de TEP, así como bloqueo de rama derecha no documentado previamente. Ciertas anormalidades electrocardiográficas están asociadas a peor pronóstico como la instauración de fibrilación auricular de novo, bradicardia o taquicardia, ondas Q en el segmento inferior, inversión de onda T y alteraciones en el segmento ST.

La radiografía básica de tórax puede presentar cambios inespecíficos (imagen atelectásica, derrame pleural), pero un porcentaje alto de pacientes puede tener una imagen radiográfica normal. También, puede determinar la elegibilidad para realizar un análisis de ventilación/perfusión (V/Q). El signo de Westermark (pequeña imagen periférica radiopaca redondeada, ubicada sobre la pleura y proyectada hacia el hilio pulmonar) es raro de ver, y habitualmente traduce hipoperfusión en la distribución segmentaria del pulmón. El signo de Palla evidencia una apariencia de ¨salchicha¨ por engrosamiento de la arteria pulmonar.

PACIENTES HEMODINAMICAMENTE INESTABLES

La TEP se clasifica en masiva, submasiva. y de bajo riesgo basado en la presencia o ausencia de hipotensión y disfunción ventricular derecha. Esta estratificación se asocia a riesgo de mortalidad. En un porcentaje bajo de pacientes con inestabilidad hemodinámica la hipotensión puede cursar incluso con shock, requiriendo resucitación con soluciones cristaloides e incluso vasopresores de ser necesario, así como soporte ventilatorio.

En pacientes con alta sospecha de TEP, se planteará la realización de angiotomografía pulmonar posterior a la estabilización, y de no lograrse, se puede recurrir a la realización a la cabecera del paciente de ecocardiograma transtorácico, en búsqueda de imagen que sugiera dilatación aguda de cavidades derechas e hipertensión pulmonar. A pesar de no ser un método diagnóstico, en pacientes de alto riesgo y con probabilidad pretest, podría

incluso realizarse un estudio ecográfico de miembros inferiores para descartar TVP, ya que esto sería suficiente para el inicio de terapia anticoagulante. La visualización de trombos en la arteria pulmonar proximal es rara y habitualmente solo visible por medio de un ecocardiograma transesofágico.

PACIENTES HEMODINAMICAMENTE ESTABLES

La mayoría de los pacientes estarán estables al momento del diagnóstico, lo que permite suficiente tiempo para establecer una estructura diagnóstica sistemática. El propósito es diagnosticar de manera efectiva evitando pruebas innecesarias. Es necesario integrar la evaluación clínica, probabilidad pretest y los criterios de exclusión de TEP, así como el dímero D y la imagen angiotomográfica, para la cual, si hay contraindicación, podría sustituirse por una prueba de ventilación/perfusión según disponibilidad, o realizarse en caso de que la primera sea de poca utilidad diagnóstica.

Para determinar la probabilidad pretest de TEP, utilizaremos la escala de Wells modificada (ver tabla 1) o la escala modificada de Ginebra, las cuales han demostrado tener una mejor especificidad y mejorar la operatividad del estudio de imagen.

ESCALA de GINEBRA (revisada)	
Componente	Puntos
Dolor a palpación de extremidades	4
TVP o EP anteriores	3
Dolor unilateral de miembro inferior	3
Taquicardia	0 / 3 / 5
Cáncer activo	2
Cirugía reciente o fractura	2
Hemoptisis	2
Edad ≥ 65	1

Puntuación ≥ 11: PTP alto
Puntuación 4 a 10: PTP intermedio
Puntuación 0 a 3: PTP bajo

En pacientes con baja probabilidad de TEP, deben aplicarse los criterios de exclusión de TEP (PERC), que son:

1. Edad menor a 50 años
2. FC menor a 100 lpm
3. Saturación de oxigeno por oximetría de pulso ≥ 95%
4. No hemoptisis
5. No uso de estrógenos
6. No antecedentes de TVP o TEP

7. No aumento de volumen unilateral en miembro inferior
8. No trauma o cirugía mayor en las últimas 4 semanas.

Los pacientes que cumplan los 8 criterios no deben realizarse otras pruebas. Si no se cumple algunos de estos criterios, será necesaria la realización del dímero D. Si el valor de este es menor a 500ng/ml, no deberán hacerse más pruebas. Si es mayor a 500 ng/ml, preferiblemente se realizará una angiotomografía pulmonar.

En pacientes con probabilidad intermedia de TEP, se medirán niveles de dímero D, si el resultado es normal, no deberán hacerse más pruebas. Si es mayor a 500 ng/ml, preferiblemente se realizará una angiotomografía pulmonar.

En pacientes con alta probabilidad de TEP con dímero D elevado, se debe realizar una angiotomografía pulmonar, siendo la imagen de elección. Puede realizar test de V/Q en pacientes con historia de alergia al contraste, alto riesgo de nefropatía por contraste, no tolerancia a decúbito u obesidad mórbida. También podría indicarse esta prueba si la angiotomografia no es concluyente o quedan dudas después de la misma.

Una angiotomografia positiva demostrará un defecto de llenado en la imagen. Si no se encuentra este defecto de llenado, a pesar que no excluye por completo el diagnóstico, es poco probable se trate de TEP. Si la imagen no es concluyente, la realización de V/Q es pertinente. Sin importar la probabilidad pretest, si esta prueba es negativa, descarta el diagnóstico, y no será necesario realizar ninguna otra prueba. Pero si el paciente tiene un pretest alto y la prueba es positiva, no debe dilatarse la instauración de tratamiento médico.

De no poder realizar angiotomografía o V/Q, sigue siendo preferible la realización de estudios no invasivos para descartar TVP.

La resonancia magnética es menos sensible y observador dependiente, en virtud que esta imagen no está validada para TEP.

Históricamente, el estándar de oro para el diagnóstico de TEP era el cateterismo cardíaco derecho, sin embargo, por costo-beneficio, actualmente solo se reserva para aquellos pacientes que no puedan ser diagnosticado bajo otro método, con sospecha clínica alta, o que ameriten el procedimiento para tomar decisiones clínicas de otra índole.

El ecocardiograma puede diagnosticar TEP cuando se visualizan trombos en la arteria pulmonar proximal, aunque este es un fenómeno raro. Sin embargo, puede ser útil en un contexto clínico de emergencia para toma de decisiones. Entre 30 y 40% de los pacientes con TEP tienen anormalidades que sugieren sobrecarga de volumen en ventrículo derecho y pudiese tener correlación entre la disfunción del ventrículo y el grado de defectos de perfusión en la

angiotomografía. Estos hallazgos suelen incluir hipertrofia ventricular derecha, disminución de la función ventricular, regurgitación tricúspidea con movilidad anómala de la pared septal y disminución de la excursión sistólica del anillo tricúspideo (TAPSE).

Otros estudios, como la tomografía de energía dual o la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) podrían mejorar la sensibilidad, en pacientes con alta probabilidad de TEP. La ecografía multiorgánica (corazón, pulmón y miembros inferiores) parece mejorar el valor operativo de las pruebas de forma individual ante la presencia de alta probabilidad de diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E Kline, JA, Chasteen, S, Snyder M, Patel, P, Bhatt M., Braun, C., Begum H, Wiercioch, W., Schünemann HJ, & Mustafa RA American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. Blood Advances. 2018; 2:3226-3256
2. Spandorfer J, Galanis T. Deep Venous Thrombosis. Annals of Internal Medicine. 2015;162(9):ITC1
3. Olaf M, Cooney R. Deep Venous Thrombosis. Emergency Medicine Clinics of North America. 2017 Nov;35(4):743-770
4. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e351S.
5. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, et al. American Society of Hematology, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panamena de Hematología, Sociedad Peruana de Hematología, and SVH 2023 guidelines for diagnosis of venous thromboembolism and for its management in special populations in Latin America. Blood Adv 2023; 7:3005.

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

TROMBOPROFILAXIS MECÁNICA

Héctor Marcano A.

Dentro del espectro de la enfermedad tromboembólica venosa los diversos métodos empleados de manera preventiva dirigidos a evitar la producción de trombos en las extremidades suelen emplearse de modo complementario. Es decir, es práctica común el empleo de más de un mecanismo para lograr el muy importante objetivo de prevenir la ocurrencia de enfermedad tromboembólica.

Tradicionalmente las metodologías utilizadas para este fin pueden dividirse en dos grandes grupos:

a. Profilaxis mecánica
b. Profilaxis farmacológica

Este capítulo está dirigido al análisis y consideración de los mecanismos empleados con mayor frecuencia desde el punto de vista mecánico, siendo los farmacológicos tratados en otros capítulos de este libro.

El objeto de todos estos métodos es el dirigir la sangre venosa periférica hacia la circulación central mediante la compresión de los miembros inferiores y de esta manera evitar la estasis venosa, uno de los puntales de la Triada de Virchow junto a la hipercoagulabilidad y el daño endotelial. Además, se ha postulado que estos mecanismos de compresión pudieran activar el sistema fibrinolítico mediante la reducción del inhibidor del plasminógeno tisular 1 (PAI-1) lo que incrementaría la fibrinólisis endógena.

El empleo de la profilaxis mecánica debe ser rutinario en todo paciente sometido a cirugía y que enfrente factores de riesgo para el desarrollo de Trombosis Venosa Profunda (TVP), tales como encamamiento prolongado, cirugía reciente en especial pélvica, portadores de trombofilias o enfermedad neoplásica, enfermedad tromboembólica previa, mayores de 75 años, ictus de menos de un mes de evolución, cirugía de reemplazo de rodilla o cadera o lesión aguda de la médula espinal.

Sin embargo, a pesar de tener la ventaja de no producir complicaciones hemorrágicas y ser ostensiblemente más económicos, su eficacia en general es menor que los métodos farmacológicos, por lo que habitualmente se utilizan en combinación con estos, con la finalidad de obtener el mayor rendimiento en materia de prevención. Las características de un método profiláctico primario ideal incluyen la facilidad de administración, la efectividad, la seguridad (particularmente con respecto al sangrado) y la rentabilidad o, al menos, la neutralidad en los costos en comparación con los estándares actuales.

Es de hacer notar que existen situaciones clínicas en la que los métodos mecánicos deben utilizarse sin el acompañamiento de los farmacológicos. Entre

estas circunstancias podemos mencionar la presencia de hemorragia activa o situaciones en las que potencialmente pueda ocurrir, como en la insuficiencia hepática, o presencia de trombocitopenia (< 50.000 x cc), hemorragia importante en los tres meses previos o cerebral en el mes previo a la cirugía planteada. También se ha sugerido cautela con el uso de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con hipertensión arterial severa (PAS > 200 mmHg o PAD > 120 mmHg) por lo que se recomienda el uso de métodos mecánicos hasta tanto sea obtenido un adecuado control de la presión arterial. Por otro lado, el uso de profilaxis mecánica se encuentra limitado en pacientes con trauma en miembros inferiores.

Los métodos mecánicos empleados con regularidad son los siguientes:

1. **DEAMBULACIÓN TEMPRANA**
2. **SISTEMAS ESTÁTICOS: Medias de compresión graduada**
3. **SISTEMAS DINÁMICOS: bombas de pantorrilla y pie y los dispositivos de compresión neumática intermitente.**

1. DEAMBULACIÓN TEMPRANA

Este sencillo recurso, la deambulación temprana, es una herramienta económica, práctica y útil en la prevención de eventos trombóticos en cirugías de bajo riesgo e incluso puede ser la única medida a tomar en estas situaciones. Sin embargo, algunos trabajos han demostrado su utilidad incluso en cirugías de mayor complejidad, como la artroplastia de rodilla.

2. SISTEMAS ESTÁTICOS: MEDIAS DE COMPRESION GRADUADA (MCG)

En esta modalidad de tromboprofilaxis mecánica, la idea es aplicar en la extremidad sujeta al uso de medias de compresión, grados decrecientes de presión desde el extremo distal al extremo proximal del miembro, de manera tal que ayude al flujo venoso de retorno en forma más eficiente. Se requiere una presión distal de aproximadamente 15-20 mmHg y de 8 mmHg a nivel proximal. Se considera óptimo 18 mmHg a nivel de tobillos. Se recomienda además el empleo de medias que abarquen el muslo, aunque también se utilizan las que llegan hasta las rodillas. Su eficacia en artroplastia de cadera es limitada y en cirugía de artroplastia de rodillas es más

útil solo si las medias se colocan por encima de las rodillas.

Es importante hacer notar que su uso no carece de limitaciones, como en el caso de pacientes con arteriopatía obstructiva o lesiones dermatológicas de significación como heridas o en pacientes con injertos, donde debe sopesarse cuidadosamente la relación costo-beneficio.

3. SISTEMAS DINÁMICOS: COMPRESIÓN NEUMÁTICA INTERMITENTE

La compresión es generada por un compresor eléctrico externo que periódicamente infla y desinfla con aire un brazalete o manguito aplicado sobre una o varias de esas zonas anatómicas, simulando el mecanismo de la bomba muscular. Se pueden usar diferentes presiones y diferente duración de la compresión/relajación y del ciclo total. El mecanismo de acción de estos dispositivos, que fueron desarrollados en los años 80 y principios de los 90, tampoco está completamente claro, pero en general, aumentan el flujo sanguíneo venoso y pueden además, actuar a través de mediadores bioquímicos, los cuales potencian el sistema fibrinolítico. El empleo de la compresión intermitente involucra también la aplicación de presión controlada sobre los miembros inferiores con el objeto de generar un gradiente que favorezca el retorno venoso. Es una modalidad muy útil en especial cuando se la combina con el uso de Heparinas de Bajo Peso Molecular o con inhibidores de la trombina o del Factor Xa en pacientes cuyo riesgo trombótico es elevado. No depende de la voluntad del paciente y es ideal en pacientes incapacitados para permanecer fuera de la cama o en unidades de cuidados intensivos. Como sucede con el uso de las medias de compresión graduada, tiene limitaciones en pacientes con arteriopatía obstructiva de miembros inferiores, en casos de lesiones dermatológicas extensas como heridas o injertos y en aquellos casos donde se presente trombocitopenia o edema pulmonar agudo.

4. SISTEMAS DINÁMICOS: BOMBA VENOSA DE PIE

Este ingenioso sistema involucra el uso de la bomba fisiológica de la planta del pie de manera que imite el efecto que se produce al apoyar el mismo durante la deambulación. La bomba venosa plantar se encuentra situada entre los grupos musculares intrínsecos y tendinosos del pie, que ayudan mediante su contracción durante la marcha a la adecuada ascensión de la sangre. Su eficacia es comparable a los sistemas de compresión neumática intermitente y no tiene las contraindicaciones o limitaciones de estos. En nuestro medio es menos conocido y poco empleado en general.

Los diferentes estudios apuntan a que la Compresión Neumática Intermitente puede ser un método útil (junto a otras terapias compresivas o farmacológicas) para la profilaxis de tromboembolia venosa, en pacientes médicos y quirúrgicos con alto riesgo de hemorragia, y se muestra superior a la terapia de compresión uniforme. En pacientes con ictus reciente tiene un papel prometedor sobre todo en aquellos que tienen contraindicada la anticoagulación, pero son necesarios más estudios para avalar el balance

beneficio-riesgo. No hay suficiente información para poder recomendar de forma generalizada la utilización de Compresión Neumática Intermitente frente a otros métodos físicos como la MCG. No se cuenta con estudios objetivos suficientes que avalen la superioridad de un dispositivo frente a otro, y por ello, los clínicos pueden optar por cualquiera de ellos en función de su experiencia, características del paciente, impacto económico, etc.

En conclusión, la tromboprofilaxis mecánica es una herramienta sencilla, de fácil implementación, aplicable a un gran número de pacientes en el período postoperatorio, de bajo costo y con muy escasos efectos indeseables o complicaciones relacionadas con su empleo. Estas características la hacen un método útil para la prevención de TVP en pacientes de bajo riesgo y riesgo moderado para el desarrollo de la misma, así como en pacientes en los que es significativo el riesgo de hemorragia, y además puede ser perfectamente utilizada en combinación con la modalidad farmacológica en casos que así lo requieran.

REFERENCIAS

1. Barrera LM, Perel P, Ker K, Cirocchi R, Farinella E, Morales CH. Thromboprophylaxis for trauma patients. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2010(1):CD008303.
2. Guía de Tromboprofilaxis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología 2023. ISBN: 978-84-09-44586-8
3. Rev Cubana Ortop Traumatol vol.36 no.3 Ciudad de la Habana jul.-set. 2022 Epub 01-Sep-2022
4. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2022 guidelines for prevention of venous thromboembolism in surgical and medical patients and long-distance travelers in Latin America. Blood Adv. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006482.
5. Delimpalta C, Ponchietti L. Thromboprophylaxis in Elderly Surgical Patients: Current State and Future Considerations. Chirurgia (Bucur). 2017 Nov-Dec;112(6):664-672. doi: 10.21614/chirurgia.112.6.664. PMID: 29288608.
6. Swiontkowski M, Parvizi, J. International Consensus Meeting on Venous Thromboembolism. J Bone Joint Surg Am. 2022;104 Suppl 1:1-3. http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.22.00038
7. Epstein NE. Intermittent pneumatic compression stocking prophylaxis against deep venous thrombosis in anterior cervical spinal surgery: a prospective efficacy study in 200 patients and literature review. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30:2538-2543.
8. Kepler CK, McKenzie J, Kreitz T, Vaccaro A. Venous thromboembolism prophylaxis in spine surgery. J Am Acad Orthop Surg 2018;26:489-500.
9. Perrotta C, Chahla J, Badariotti G, Ramos J. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Aug 22;8(8):CD005259. doi: 10.1002/14651858.CD005259.pub
10. Profilaxis mecánica de elección en la trombosis venosa profunda Murciasalud, 2019. Disponible en http://www.murciasalud.es/preevid/23084
11. Limpus A, Chaboyer W, McDonald E, Thalib L. Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Crit Care. 2006 Jul;15(4):402-10; quiz/discussion, 411-2. PMID: 16823018
12. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. Circulation. 2013 Aug 27;128(9):1003-20
13. Afshari A, Fenger-Eriksen C, Monreal M, Verhamme P; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis. Eur J Anaesthesiol. 2018 Feb;35(2):112-115.

PROFILAXIS EN PACIENTES CON PATOLOGÍA MÉDICA.

Elisanny Sánchez

La tromboembolia venosa (TEV) ha sido catalogada como una causa prevenible de muerte hospitalaria y a pesar de que existen métodos farmacológicos y no farmacológicos con suficiente evidencia favorable para evitarla, una importante cantidad de pacientes no los reciben. El International Medical Prevention Registry on Venous thromboembolism (IMPROVE), determinó que solo el 60% de los pacientes que reunían criterios de tromboprofilaxis, en efecto la recibieron y el (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting (ENDORSE), estudio multinacional y multicéntrico en los seis continentes, mostró un riesgo de TEV en 41,5% de los pacientes hospitalizados por condiciones médicas y de ellos solo 39,5% recibieron algún tipo de tromboprofilaxis.

Se han identificado como algunos de los principales factores de riesgo para desarrollar TEV la edad avanzada, sexo masculino, traumatismos, cirugía, hospitalización prolongada, enfermedades malignas, enfermedades neurológicas, uso de catéteres venosos, trombosis venosa superficial previa y venas varicosas. En las mujeres, el uso de píldoras anticonceptivas orales, el embarazo y la terapia de reemplazo hormonal se establecen como factores de riesgo independiente (para detalles ver capítulo 2).

Alrededor del 50% de todos los eventos de TEV ocurren como resultado de un ingreso hospitalario actual o reciente, principalmente por cirugía (24%) o enfermedad médica aguda (22%). Durante la hospitalización por causa de alguna enfermedad médica aguda es necesario e importante considerar las intervenciones de prevención. Los factores de riesgo de TEV adquiridos en el hospital incluyen enfermedades médicas agudas, inmovilización, procedimientos intrahospitalarios, antecedentes de TEV y enfermedades crónicas. Casi todos los pacientes hospitalizados tienen > 1 un factor de riesgo de TEV, y el 40% tiene ≥ 3 factores de riesgo. En un estudio poblacional de los Estados Unidos, la TVP y la EP adquiridas en el hospital ocurrieron en el 1,3% y el 0,4% de los ingresos hospitalarios, respectivamente. El riesgo de TEV persiste durante 45 a 60 días después del alta hospitalaria. Otras poblaciones con patología médica, que riesgo elevado de TEV incluyen residentes de centros de cuidados a largo plazo, personas frágiles, personas con lesiones menores y viajeros de larga distancia, particularmente aquellos con factores de riesgo preexistentes de TEV.

Los eventos de TEV se caracterizan según la presencia o ausencia de factores de riesgo que los provocan. Los eventos provocados se pueden caracterizar además como provocados por factores de riesgo transitorios o por factores de riesgo persistentes, mientras que, para los eventos no provocados,

no se encuentra ningún factor. (tabla 1)

TABLA No. 1 FACTORES DE RIESGO PARA ETEV

Principales factores de riesgo transitorios	Factores de riesgo transitorios menores	Factores de riesgo persistentes
*Cesárea	Inmovilización domicilio > 3 días	*Cáncer activo
*Inmovilización/ hospitalización durante 3 dias.	*Hospitalización < 3 dias.	*Enfermedad inflamatoria intestinal.
*Cirugía con anestesia general durante > 30 minutos.	*Lesión en una pierna.	*Obesidad.
	*Embarazo.	*Condición inflamatoria crónica.
	*Terápia estrogénica	*Edad avanzada.
	*Enfermedad infecciosa aguda(p.ej., COVID-19) sin hospitalización.	*Tromboembolia venosa previa.
		*Trombofilia hereditaria/adquirida.

Adaptado de (Malik , Ha y Barnes 2024)

Algunas normas sobre ETEV advierten sobre riesgos muy elevados de TVP y EP entre los pacientes hospitalizados por patologías no quirúrgicas, mientras que otras directrices son más conservadoras. La ETEV ocurre en menos del 2% de los pacientes con patología médica, principalmente en el hospital o dentro de los tres meses posteriores al alta hospitalaria. Entre los 15.000 pacientes registrados en el IMPROVE, la incidencia de ETEV sintomática a los 90 días fue del 1,2%, TVP sintomática 0,44%, EP no mortal 0,32% y EP mortal 0,18 %. Incidencias similares fueron reflejadas en ensayos clínicos aleatorios (ECA) en pacientes con patología médica que no recibieron heparina. En una revisión sistemática Cochrane de 16 ensayos (con un total de 34.369 participantes) de pacientes con patología médica, con enfermedades no agudas, la tromboprofilaxis redujo el riesgo de TVP asintomática (OR 0,41, IC 95 % 0,25-0,67) en comparación con placebo o ningún tratamiento, pero no redujo la mortalidad por todas las causas ni la embolia pulmonar (EP) y aumentó el riesgo de hemorragia mayor (OR 1,65; IC 95 %: 1,01-2,71).

La hoja de ruta en la prevención de la ETEV pudiéremos resumirla en cuatro pasos:

1. Evaluar el riesgo del paciente de sufrir ETEV al momento del ingreso (y cuando cambia la condición clínica),
2. Asesorar al paciente sobre el riesgo de ETEV y cómo reducirlo,
3. Prescribir tromboprofilaxis adecuada, y
4. Administrar tromboprofilaxis adecuada.

Para hacer una aproximación adecuada, tomando en cuenta el momento de presentación de la patología médica que curse el paciente y que lo haga

vulnerable de sufrir una ETEV, debemos considerar tres períodos de riesgo:

Período de hospitalización aguda (~6 a 14 días):

En esta etapa, probablemente representa un período de riesgo de ETEV que está vinculado a la inmovilidad del paciente y la gravedad de la enfermedad, generalmente debido a una exacerbación de una enfermedad médica aguda o crónica. Se ha informado que la incidencia de TVP oscila entre el 10 % y el 26 % entre los pacientes hospitalizados en medicina general. La mayoría de las TVP son asintomáticas. Se estima que la TVP ocurre en aproximadamente el 55 % de los pacientes con antecedentes recientes de ictus y los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o EPOC tienen un mayor riesgo de desarrollar ETEV y muerte después de la EP.

Período posterior al alta hospitalaria (hasta 45 días):

Este período, en ocasiones, considerado de alto riesgo de ETEV está relacionado tanto con la exacerbación específica de la enfermedad subyacente como con los factores de riesgo de ETEV específicos del paciente. Aunque el período de riesgo de ETEV puede extenderse hasta 90 días después del alta, la mayoría (~80 %) de los eventos de ETEV ocurren en los primeros 45 días después de la misma. En el registro IMPROVE, la mediana de tiempo para todos los eventos de ETEV fue de 17 días (rango intercuartil de 6 a 43 días), y la mediana de tiempo para los eventos de ETEV posteriores al alta fue de 44 días (rango intercuartil de 25 a 68 días). En otro registro del Hospital Performance Consortium de EE. UU. para TEV de (20.994 pacientes), el 85 % de todos los eventos de ETEV ocurrieron en el período posterior al alta. La tasa de ETEV sintomática en pacientes médicamente enfermos se duplicó durante los primeros 21 días posteriores al alta y se asoció con un riesgo cinco veces mayor de EP fatal dentro de los 30 días posteriores al alta hospitalaria. En los pacientes de edad avanzada, los pacientes con comorbilidad y reserva cardiopulmonar limitada, como aquellos con enfermedades médicas agudas, las recomendaciones de tromboprofilaxis con enfoque individualizado, centrado en el paciente, como las adoptadas por el American College of Chest Physicians (ACCP), han contribuido a un cambio en nuestra comprensión de los estudios recientes de profilaxis antitrombótica en pacientes médicamente enfermos. Es importante señalar que la tasa absoluta de ETEV fatal en estudios de tromboprofilaxis extendida en estos pacientes (0,2 % a 0,3 %) fue mayor que la tasa de hemorragias fatales (0,03 a 0,06 %).

Fase de enfermedad médica crónica:

El riesgo de ETEV a largo plazo está vinculado a una afección médica crónica donde podemos encontrar una proporción de pacientes médicamente enfermos, especialmente aquellos de edad avanzada, postrados en cama y aquellos con insuficiencia cardíaca crónica grave, que pueden beneficiarse de una estrategia de tromboprofilaxis primaria a largo plazo. A pesar de existir un riesgo sustancial de ETEV en pacientes con patología médica de edad avanzada con enfermedades crónicas, existe evidencia de una profilaxis

de ETEV subóptima en esta población. Las razones incluyen la evaluación incorrecta del riesgo de ETEV, el riesgo de sangrado y la falta de conocimiento y especificidad de las guías clínicas.

¿Cuándo y a quiénes indicar tromboprofilaxis?
Modelos de evaluación de riesgos (MER)

Es probable que estemos haciendo profilaxis excesiva hasta en un 65 % de los pacientes con enfermedades agudas que tienen un riesgo bajo de ETEV, con agentes farmacológicos que pueden predisponer a los pacientes a riesgos de hemorragia y, probablemente, una profilaxis insuficiente en hasta el 25 % de los pacientes con patología médica con alto riesgo de ETEV, probablemente debido a una duración insuficiente y adecuada de la misma, especialmente en el período posterior al alta hospitalaria.

Un estudio observacional, retrospectivo y transversal se llevó a cabo en un hospital universitario palestino donde se incluyeron 408 pacientes, 222 de los cuales recibieron tromboprofilaxis (54,4%). De los pacientes hospitalizados, 112 (27,5%) tenían un alto riesgo de desarrollar ETEV (puntuación de Padua ≥ 4) y 73 pacientes eran elegibles para profilaxis farmacológica de ETEV; sin embargo, sólo 44 (60,3%) la recibieron de forma adecuada. Además, 296 pacientes tenían puntuaciones bajas de Padua, lo que indica que no estaba indicada sin embargo, 144 (48,6%) pacientes la recibieron. Las puntuaciones de riesgo medias de Padua e IMPROVE fueron 2,25 ± 2,08 y 4,44 ± 2,72, respectivamente. Entre los pacientes, el 17,6% tenía alto riesgo de sangrado (puntuación IMPROVE ≥ 7), concluyendo que la profilaxis entre pacientes hospitalizados médicamente enfermos en su mayoría fue inapropiada, el 80,18% de los pacientes recibió profilaxis inadecuada y sólo el 60,3% de los pacientes elegibles la recibieron en forma adecuada con la dosis correcta cuando estaba indicada. Por lo tanto, adaptar modelos de evaluación o listas de verificación en la práctica clínica basados en guías clínicas para la estratificación del riesgo de ETEV es un método práctico y eficaz para mejorar la prevención de ETEV y seleccionar la terapia adecuada para prevenir toxicidad o complicaciones.

Las actuales directrices, americanas y europeas, basadas en evidencia para la prevención de ETEV recomiendan el uso de la evaluación del riesgo para personalizar la tromboprofilaxis. Basándose en la mejor evidencia disponible, el modelo de evaluación de riesgos IMPROVE VTE en pacientes con patologías médicas recibió un respaldo formal como parte de un llamado a la acción para la evaluación global del riesgo de ETEV por parte del Comité Directivo de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para el Día Mundial de la Trombosis. La Asociación Americana del Corazón (AHA) el 2020, también publicó un llamado a la acción similar a las directrices europeas, donde apoya la realización de una evaluación del riesgo de ETEV y la notificación del nivel de riesgo en todos los pacientes hospitalizados, apoya el seguimiento de la ETEV determinado objetivamente con el uso de definiciones estandarizadas que ocurran dentro de los 90 días posteriores a una estadía en el hospital

y recomiendan un administrador central para el seguimiento de datos de la evaluación del riesgo y la aplicación de profilaxis.

Se han desarrollado Modelos de Evaluación de Riesgos (MER) para identificar a aquellos con mayor riesgo de ETEV y justificar tromboprofilaxis (ver tabla 2). Los dos MER mejor estudiados para pacientes hospitalizados con patología médica son la puntuación de Padua (ver tabla 3) y la puntuación IMPROVE VTE (ver tabla 4), siendo la puntuación IMPROVE VTE más fácil de usar (sólo 7 ítems en comparación con 11 ítems en la puntuación de Padua) y un rendimiento más consistente en múltiples estudios de validación externa. Ambas escalas fueron desarrolladas para estimar el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes hospitalizados con patología médica.

TABLA No. 2 MODELOS DE EVALUACION DE RIESGOS (MER)

Sistemas de puntuación	Población en riesgo	# de entradas/ variables	Resultados y categorías de riesgo	Categoría riesgo más bajo	Mayor categoría de riesgo	Comentarios
Padua	Pacientes hospitalizados con patología médica	11	Riesgo de TEV en 3 meses	Riesgo más bajo 1,1% (<4 puntos)	Mayor riesgo 3,5% (≥4 puntos)	Validación interna que muestra una variación de 32 veces en el riesgo de TEV en 11 estudios Una validación externa en pacientes con sepsis no encontró correlación con el riesgo de TEV
IMPROVE	Pacientes hospitalizados con patología médica	7	Riesgo de TEV en 3 meses	Riesgo más bajo 0,4% (0 puntos)	Mayor riesgo 5,7% (≥4 puntos)	La validación incluye 1 estudio retrospectivo, 1 de casos y controles y 1 estudio multicéntrico prospectivo*

Adaptado de (National Academy of Medical Sciences (INDIA). 2022)

EL modelo de puntuación IMPROVE TEV fue resultado de una cohorte internacional de 15.156 adultos hospitalizados durante al menos 3 días con enfermedad médica aguda (excluidos los pacientes que recibían anticoagulación o los ingresados con un TEV). Los sujetos fueron hospitalizados con afecciones médicas comunes, incluidas enfermedades cardíacas (39 %), infección (32 %), insuficiencia respiratoria (19 %) y cáncer (12 %), y el 44 % recibió tromboprofilaxis farmacológica. Dentro de los 92 días posteriores al ingreso, el 1% de los sujetos había experimentado un evento de TEV (definido como una TEV confirmada mediante imágenes y para el cual el paciente recibió tratamiento). Los sujetos con una puntuación IMPROVE TEV de 0 o 1 (que representan el 69 % de la cohorte del estudio) tuvieron una tasa de TEV del 0,5 %, mientras que los sujetos con una puntuación IMPROVE TEV de 2 o más (31 % de la cohorte del estudio) tuvieron una tasa de TEV del 2,4%. La puntuación IMPROVE TEV mostró una discriminación justa con un estadístico c de 0,69 (un estadístico c de 0,5 indica que un modelo no es mejor que el azar, mientras que un estadístico c de 1 indica un modelo perfecto).Podemos calcular el riesgo de TEV usando el modelo IMPROVE TEV en pacientes hospitalizados por una enfermedad médica aguda sumando puntos por cualquier factor de riesgo confirmado o sospechado al momento del ingreso (consulte la Tabla 2). Alternativamente, la probabilidad de ETEV sintomática se puede estimar utilizando la calculadora y su instructivo de uso del modelo IMPROVE ubicada en: (IMPROVE s.f.)

Tabla 3. Escala de evaluación de riesgo de TEV Padua.

Factor de riesgo de TEV		*Puntos*
Cáncer activo (metástasis, quimioterapia o radioterapia en los 6 meses previo)		3
Antecedente de TEV		3
Disminución de la movilidad durante 3 días		3
Trombofilia conocida (defectos de la antitrombina III proteína C o S, factor V Leiden, mutación de protrombina G20210A, síndrome antifosfolípido)		3
Trauma o cirugía previa en el último mes		2
Edad ≥ 70		1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria		1
Ictus isquémico o infarto agudo de miocardio		1
Trastorno reumatológico agudo y/o infección aguda		1
Obesidad		1
Terapia hormonal		1
Puntuación <4	Bajo riesgo	confiere un riesgo < 0,3% a 90 días de TEV sintomática en pacientes que no reciban anticoagulación durante la hospitalización
Puntuación ≥4	Alto riesgo	confiere un riesgo del 11% de TEV sintomática

Adaptado de (Constatino y Duran 2017)

Tabla 4. Modelos de evaluación de riesgos para TEV IMPROVE.

IMPROVE TEV		
Factor de riesgo de TEV		*Puntos*
TEV anterior		3
Trombofilia conocida		2
Parálisis o paresia actual de miembros inferiores		2
Historia del cáncer		2
Estancia UCI/UCC		1
Inmovilización completa ≥ 7 días		1
Edad ≥ 60 años		1
Puntuación 0-1	Bajo riesgo	confiere un riesgo de TEV <1,5%
Puntuación 2 o más	Alto riesgo	confiere un riesgo >4% de TEV sintomática

Adaptado de (Charles, Tristen y Agnes 2021)

Abreviaturas: CCU, unidad de cuidados cardíacos; Unidad de cuidados intensivos; IMPROVE, Registro Médico Internacional de Prevención del Tromboembolismo Venoso; NIH, Institutos Nacionales de Salud; TEV, tromboembolia venosa.
a Una condición congénita o adquirida que conduce a un riesgo excesivo de trombosis (p. ej., deficiencia de factor V Leiden, anticoagulante lúpico, factor C o factor S).
b La pierna cae a la cama a los 5 segundos, pero hace algo de esfuerzo contra la gravedad (tomado de la escala de accidentes cerebrovasculares del NIH).
c Cáncer (excluido el cáncer de piel no melanoma) presente en cualquier momento en los últimos 5 años (el cáncer debe estar en remisión para cumplir con los criterios de elegibilidad).
La inmovilización es estar confinado a una cama o silla con o sin privilegios para ir al baño

https://www.outcomes-umassmed.org/IMPROVE/risk_score/index.html.

Se recomienda considerar tromboprofilaxis en pacientes con una puntuación IMPROVE TEV de 2 o más. Los pacientes con una puntuación IMPROVE TEV de 0 o 1 tienen un riesgo inicial estimado de ETEV a los 3 meses <1% y es poco probable que se beneficien de recibirla. Se debe reevaluar la indicación de profilaxis de TEV periódicamente durante la hospitalización de un paciente, como por ejemplo para un diagnóstico de cáncer activo o cambios en la movilidad. Los pacientes hospitalizados con infección activa por COVID-19 sospechada o confirmada tienen un alto riesgo de trombosis independientemente de su puntuación IMPROVE TEV y deben recibir tromboprofilaxis a menos que esté contraindicado.

El modelo de riesgo IMPROVE TEV, para uso hospitalario, se ha sometido a una extensa validación externa en pacientes médicamente enfermos, se utilizó un modelo modificado en el ensayo MARINER de tromboprofilaxis extendida (TE) que también incorpora al dímero D elevado (biomarcador subproducto de la degradación de la fibrina). Este análisis investigó si el modelo IMPROVE TEV MODIFICADO (ver tabla 5) con un dímero D elevado podría identificar un subgrupo de pacientes con alto riesgo de TEV para TE en una subpoblación del estudio MAGELLAN, que anteriormente habían sido identificados como de menor riesgo de hemorragia. Incorporaron la puntuación IMPROVE TEV modificada utilizando una puntuación de corte de 4 o más o 2 y 3 con un dímero D elevado (>2 veces el límite superior normal) a la subpoblación MAGELLAN (pacientes elegibles con factores de riesgo adicionales para TEV según los criterios de inclusión de MARINER ET). La puntuación IMPROVE ETEV modificada con un dímero D elevado identificó una subpoblación de pacientes con riesgo de ETEV casi tres veces mayor en los que existe un beneficio significativo para la TE de hasta 35 días con rivaroxabán. Esta misma subpoblación con mayor riesgo de ETEV no mostró un aumento en hemorragias clínicamente relevantes o mayores en comparación con el grupo de menor riesgo de ETEV, lo que potencialmente identifica una población de pacientes hospitalizados con patología médica para quienes existe un beneficio clínico neto de la tromboprofilaxis extrahospitalaria prolongada.

Categorizar el riesgo inicial de ETEV y adaptar la estrategia de prevención al nivel del paciente representa un paradigma para la individualización de la atención de ETEV. El uso de estos MER de ETEV validados en la práctica clínica tiene el potencial de aumentar en gran medida el uso adecuado de la tromboprofilaxis, incluido el tipo y la duración de la misma, en pacientes hospitalizados con patología médica. Adicionalmente a la puntuación IMPROVE TEV un valor de dímero D, puede ser clave para identificar pacientes con alto riesgo de ETEV. Un dímero D elevado añade 2 puntos a la puntuación original, este modelo se conoce como IMPROVEDD TEV (ver tabla 6), es de gran aporte en la toma de decisiones de trombo profilaxis en pacientes clínicamente enfermos. Para los pacientes con patología médica, la puntuación de riesgo

IMPROVE TEV modificada que incorpora un dímero D elevado como biomarcador identificó una población de pacientes con riesgo de ETEV casi tres veces mayor para quienes existe un beneficio significativo de la TE de hasta 35 días con rivaroxabán. Esta misma subpoblación con mayor riesgo de ETEV no mostró un aumento en hemorragias clínicamente relevantes o mayores en comparación con el grupo de menor riesgo de ETEV, lo que potencialmente identifica una población de pacientes hospitalizados médicamente enfermos para quienes existe un beneficio clínico neto de la tromboprofilaxis extrahospitalaria prolongada. Se deben realizar más análisis de impacto prospectivo antes de que esta puntuación de riesgo de ETEV se implemente ampliamente en entornos clínicos de rutina.

Tabla 5. Modelo de evaluación de riesgo IMPROVE TEV MODIFICADO.

IMPROVE VTE Modificada		
Factor de riesgo de TEV		*Puntos*
TEV anterior		3
Trombofilia conocida		2
Parálisis o paresia actual de miembros inferiores		2
Historia del cáncer		2
Estancia UCI/UCC		1
Inmovilización completa ≥ 1 día		1
Edad ≥ 60 años		1
Puntuación <3	Bajo riesgo	Confiere un riesgo de TEV <1,5%
Puntuación ≥3	Alto riesgo	Confiere un riesgo > 4% de TEV sintomático

Adaptado de (Spyropoulos y Raskob 2017)

Abreviaturas: CCU, unidad de cuidados cardíacos; Unidad de cuidados intensivos; IMPROVE, Registro Médico Internacional de Prevención del Tromboembolismo Venoso; NIH, Institutos Nacionales de Salud; TEV, tromboembolia venosa.

a Una condición congénita o adquirida que conduce a un riesgo excesivo de trombosis (p. ej., deficiencia de factor V Leiden, anticoagulante lúpico, factor C o factor S).

b La pierna cae a la cama a los 5 segundos, pero hace algo de esfuerzo contra la gravedad (tomado de la escala de accidentes cerebrovasculares del NIH).

c Cáncer (excluido el cáncer de piel no melanoma) presente en cualquier momento en los últimos 5 años (el cáncer debe estar en remisión para cumplir con los criterios de elegibilidad).

La inmovilización es estar confinado a una cama o silla con o sin privilegios para ir al baño

¿Cómo calcular el riesgo de hemorragias?

Lo complementario de un MER de ETEV en pacientes médicamente enfermos es una herramienta de puntuación para identificar aquellos con alto riesgo de sangrado, minimizando así el uso inadecuado de tromboprofilaxis farmacológica que colocaría a los pacientes en un riesgo elevado de hemorragia. El IMPROVE BLEED es una estrategia personalizada para maximizar la relación riesgo-

Tabla 6. Modelo de evaluación de riesgo IMPROVEDD TEV.

FACTOR	PUNTOS
TEV anterior	3
Trombofilia conocida	2
Parálisis actual de las extremidades inferiores	2
Cáncer actual	2
Inmovilización ≥ 7 días	1
Estancia en UCI o UCC	1
Edad > 60 a	1
Dímero D ≥ del valor normal	2
Una puntuación de 2 o más constituye riesgo de TEV	

Adaptado de (Spyropoulos y Raskob 2017)

Tabla 7. Modelo de evaluación de riesgo de sangrado (IMPROVE BLEED MER).

IMPROVE BLEED RAM		
Factores de riesgo		*Puntos*
Insuficiencia renal moderada (ICrCr 30-50 ml/min.)		1
Sexo masculino		1
Edad 40 - 84 años		1.5
Cáncer activo		2
Enfermedad reumática		2
Catéteres venosos centrales		2
Ingresos en Cuidados Intensivos		2.5
Insuficiencia renal grave (ICr < 30 ml/min.)		2.5
Insuficiencia hepática (INR > 1,5)		2.5
Edad ≥ 85		3,5
Trombocitopenia (<50x109 células/L)		4
Sangrado reciente (3 meses)		4
Úlcera gastrointestinal activa		4
Alto riesgo de hemorragia cuando la puntuación total es ≥7		
Puntuación	Riesgo	Implicación
Puntuación <7	Bajo	tiene un riesgo de hemorragia importante de aproximadamente el 0,4%
Puntuación ≥7	Alto	tienen un riesgo de hemorragia importante del 4,1%

Adaptado de (Spyropoulos y Raskob 2017)

Recomendaciones de tromboprofilaxis según el uso de los MER.

PACIENTES CON PATOLOGÍA MÉDICA			
Estratificación de riesgo	Puntaje	Elección de la profilaxis del TEV	Observaciones
	IMPROVE TEV Puntaje <3	No farmacológica	
IMPROVE	IMPROVE TEV Puntaje ≥3 ó IMPROVE DD > 2 & IMPROVE Bleeding risk score	Heparina de bajo peso molecular (LMWH) Heparina no fraccionada (HNF) or Fondaparinaux	Si • ClCr <30 ml/min o • restricciones de costos entonces, Se puede utilizar HNF como alternativa
IMPROVE	<7		• Se prefiere HBPM
Puntuación Riesgo de hemorragia			sobre DOAC
(IMPROVE) (Bleeding risk score)	IMPROVE TEV score ≥3 & IMPROVE Bleeding Risk score ≥7	Profilaxia mecánica con medias de compresión graduada o compresión neumática intermitente	Cambiar a profilaxia farmacológica una vez que los riesgos de hemorragia vuelvan a la normalidad

Adaptado de (National Academy of Medical Sciences (INDIA). 2022)

Duración:
• Por el período de hospitalización (HBP/ HNF) o
• Profilaxia extendida individualizada en pacientes de alto riesgo o indicación formal hasta 40 días (Rivaroxaban)

beneficio, permite determinar el riesgo de ETEV y hemorragia grave de forma individual, (centrado en el paciente). EL IMPROVE BLEED MER considera 13 factores clínicos y de laboratorio y designa una puntuación de 7 o más para identificar un alto riesgo de hemorragia (ver tabla 7).

Recomendaciones de profilaxis en pacientes con COVID-19

La infección por COVID-19 crea un estado proinflamatorio que a menudo aumenta el riesgo de ETEV del paciente, especialmente cuando la infección es lo suficientemente grave como para requerir hospitalización. Para los pacientes que desarrollan ETEV al mismo tiempo que una infección aguda por COVID-19, se recomienda la terapia de anticoagulación estándar como se describe anteriormente. Por lo general, se considera que estos pacientes han experimentado una ETEV transitoria y reversible, por lo que lo más común es un ciclo más corto de anticoagulación de 3 a 6 meses.

La naturaleza proinflamatoria y trombótica de la COVID-19 ha llevado a la evolución de recomendaciones sobre el uso de anticoagulación para la tromboprofilaxis de ETEV. Las recomendaciones requieren un equilibrio entre

el riesgo trombótico y el riesgo de hemorragia, así como el riesgo general de supervivencia del paciente. En general, los pacientes con COVID-19 se pueden clasificar en tres grupos: ambulatorios, hospitalizados no críticos y hospitalizados críticamente. Según los resultados de varios ensayos aleatorios en pacientes que requieren oxígeno pero que no están críticamente enfermos (es decir, que no están en cuidados intensivos), se recomienda una dosis terapéutica de heparina (preferiblemente HBPM) para pacientes con dímero D por encima del límite superior normal y sin mayor riesgo de hemorragia. Estos pacientes deben continuar con la tromboprofilaxis de intensidad terapéutica durante 14 días o hasta el alta o el traslado de la atención a una unidad de cuidados intensivos. Todos los demás pacientes hospitalizados deben recibir tromboprofilaxis estándar para ETEV con dosis profilácticas de heparina. Generalmente no se recomienda el

POBLACIONES DE PACIENTES	INTERVENCIONES
Pacientes con enfermedades agudas (incluyendo enfermedad vascular cerebral isquémica)	1.Parenteral versus ningún anticoagulante parenteral 2.HBPM frente a heparina no fraccionada 3.Fondaparinux vs heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada
Pacientes críticos	4. Cualquier heparina versus ninguna heparina 5. HBPM frente a heparina no fraccionada
En pacientes con patología médica agudos o críticos	6.Profilaxis farmacológica vs profilaxia mecánica 7.Profilaxis farmacológica o mecánica sola en lugar de profilaxia mecánica combinada con farmacológica
Pacientes con patología médica hospitalizados con enfermedades agudas	8.Profilaxis con HBPM en lugar de ACOD
Pacientes con patología médica con anticoagulantes de uso crónico hospitalizados por enfermedad aguda	9. Cambiar a HBPM durante estancia hospitalaria y omitir el ACOD.
Profilaxia al alta hospitalaria	10.Suspender HBPM al alta. 11.Movilización 12.ACOD Individualizar en casos especiales a dosis bajas.
Pacientes con patología médica con enfermedades crónicas o pacientes en hogares de ancianos.	13.No farmacológicas (Si el estado de un paciente cambia a agudo, se aplicarían otras recomendaciones).
Pacientes ambulatorios con patología médica con factores de riesgo menores que provocan TEV	14.No farmacológicas (Si el estado de un paciente cambia a agudo, se aplicarían otras recomendaciones).
Viajeros de larga distancia (>4 horas) sin factores de riesgo de TEV	15.No amerita
Viajeros de larga distancia (>4 horas) con factores de riesgo de TEV: Cirugía reciente, Antecedentes de TEV, Posparto, Cáncer activo o 2 factores de riesgo, incluidas combinaciones de los anteriores con terapia de reemplazo hormonal, obesidad o embarazo.	16.No farmacológicas 17.HBPM 18. Si no es factible usar las anteriores, se recomienda ASA en lugar de ninguna indicación.

uso de ACOD en pacientes hospitalizados. Sin embargo, se puede considerar el uso de tromboprofilaxis poshospitalaria extendida con dosis bajas de rivaroxabán en pacientes seleccionados con alto riesgo tromboembólico, pero bajo riesgo de hemorragia. Finalmente, no se recomienda la terapia antiplaquetaria para prevenir la progresión o la muerte de COVID-19 según los resultados negativos de los ensayos ACTIV-4a y RECOVERY.

Recomendaciones de tromboprofilaxis según poblaciones de pacientes.

La Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) el 2018 publicó como recomendación fuerte la profilaxis farmacológica para ETEV en pacientes hospitalizados con enfermedades agudas o críticas con riesgo de hemorragia

Fármacos utilizados para la tromboprofilaxis.

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Consideraciones
HBPM	Inhibidor del factor Xa,	Dosis ponderal (1 mg/Kg/d) ó 40 mgs VSC orden día	Seguro con TFG mayor a 30 ml/min. Vida media 12 horas, efecto pico a las 3-5 horas.
HNF	Inhibidor del factor Xa	Dosis de 5000 uds cada 8-12 horas VSC/VEV	En pacientes con IMC mayor a 30 se recomienda cada 8 horas. Efecto pico a los 20-30-minutos. Vida media 1-2 horas
Fondaparinux	Inhibidor indirecto del factor Xa	2,5 mg/día	Contraindicado en Dep de creatinina < 30 mL/min. Vida media es de 17 horas
Dabigatran	Inhibidor trombina	150 bid	Ajuste renal en pacientes con depuración de creatinina <50mL/min. Contraindicado en Dep de creatinina < 30 mL/min Vida media es de 12-14 horas
Rivaroxaban	Inhibidor del factor Xa	10 mg/dia	Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa. Vida media es de 9-13 horas.
Apixaban	Inhibidor del factor Xa	2,5 Bid	Vida media es de 8-15 horas
Endoxaban	Inhibidor del factor Xa	60 mg/dia	Vida media es de 9-11 horas
Warfarina y Acenocumarol (antagonistas de la vit K)	No se recomienda su uso en pacientes con patología médica para prevención de TEV inmediata o a corto plazo, debido a su inicio de acción retardado y mayor riesgo de sangrado. Excepciones en pacientes con indicación formal de antagonistas de vit k.		
ASA (ácido acetilsalicílico)	Inhibiendo de manera irreversible la ciclooxigenasa		

* El papel del ASA en la tromboprofilaxia aún no está bien establecido, la ASH la recomienda solo para viajeros de larga estancia de alto riesgo para TEV, cuando no se disponga de una medida profiláctica no farmacológica o cuando no hay disponibilidad de algún Inhibidor del factor Xa.

* En pacientes con patología médica al ser comparada con HBPM los estudios han mostrado que no hay beneficio significativo o que es inferior, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Adaptado de (Schünemann , y otros 2018) (Constatino y Duran 2017)

aceptable, justificando además el uso de los MER tanto para estimar el riesgo de ETEV como el riesgo de sangrado, y considera se deben integrar las evaluaciones del riesgo de ETEV y hemorragia en los procesos de toma de decisiones.

REFERENCIAS

1. Schünemann HJ, M Cushman, AE Burnett, SR Kahn, J Beyer-Westendorf, FA Spencer, SM Rezende, et al. 2018. “American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients.” Blood Adv; 2 (22): 3198-3225. Accessed febrero 10], 2024. doi:doi: 10.1182/bloodadvances.2018022954.
2. Arias J J, Rodríguez R M, y Naranjo F J. 2016. «Uso de tromboprofilaxis en pacientes con patología médica.» Rev Colomb de Cardiol 2016 23 (5): 375-382. Último acceso: 26] de 02 de 2024. doi:doi.org/10.1016/j.rccar.2016.04.008.
3. Malik A, NB Ha, and GD Barnes. J Clin Med. Vers. 2024; 13(1):301. enero 4. Accessed 15] febrero, 2024. doi:doi: 10.3390/jcm13010301.
4. 2019. “Therapeutics Initiative.” Vers. ISSN 2369-8691. Therapeutics Initiative. julio 15. Accessed febrero 20], 2024. https://www.ti.ubc.ca/2019/07/15/120-routine-vte-prophylaxis-is-there-a-net-health-benefit/.
5. Clapham RE, Roberts LN. A systematic approach to venous thromboembolism prevention: a focus on UK experience. Res Pract Thromb Haemost. 2022 Dec 27;7(1):100030. doi: 10.1016/j.rpth.2022.100030. PMID: 36760776; PMCID: PMC9903667.
6. Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. Thromb Haemost. 2017 Aug 30;117(9):1662-1670. doi: 10.1160/TH17-03-0168.
7. Abukhalil AD, Nasser A, Khader H, Albandak M, Madia R, Al-Shami N, Naseef HA. VTE Prophylaxis Therapy: Clinical Practice vs Clinical Guidelines. Vasc Health Risk Manag. 2022 Sep 2;18:701-710. doi: 10.2147/VHRM.S382050.
8. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 7;2014(5):CD003747. doi: 10.1002/14651858.CD003747.pub4. PMID: 24804622; PMCID: PMC6491079.
9. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Venous thromboembolism: A Call for risk assessment in all hospitalised patients. Thromb Haemost. 2016 Oct 28;116(5):777-779. doi: 10.1160/TH16-09-0732. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27734070; PMCID: PMC6374981.
10. Henke PK, Kahn SR, Pannucci CJ, Secemksy EA, Evans NS, Khorana AA, Creager MA, Pradhan AD; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Call to Action to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients: A Policy Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020 Jun 16;141(24):e914-e931. doi: 10.1161/CIR.0000000000000769.
11. Charles Au, Tristen G, Agnes L 2021. “IMPROVE VTE scoring to guide VTE prophylaxis formedical inpatients.” UBC. june 16. https://thischangedmypractice.com/improve-vte-scoring-guidevte-prophylaxis/. Accessed February 22], 2024.
12. IMPROVE. n.d. In-hospital Risk Models Calculator. https://www.outcomes-umassmed.org/IMPROVE/risk_score/index.html. Accessed Febrero 20], 2024.
13. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE, De Sanctis Y, Barnathan ES, Raskob GE. Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. TH Open. 2020 Mar 13;4(1):e59-e65. doi: 10.1055/s-0040-1705137.
14. National Academy of Medical Sciences (INDIA). . 2022. Enero 18. https://www.nams-india.in/downloads/Taskforce/01%20NAMS%20%20Task%20Force%20report%20%20on%20Venus%20Thrombo.pdf.
15. Constatino R, Duran M. SVMI Sociedad Venezolana de Medicina Interna. 2017. Accessed Febrero 18], 2024. https://svmi.web.ve/back160522/wh/documentos/Manual-de-Enfermedad-TE-Venosa.pdf.

PROFILAXIS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PERIOPERATORIO.

Lyn Hurtado

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) y la Embolia Pulmonar (EP) es común en el post operatorio y más de la mitad de esta población tiene un riesgo moderado de ETEV. La EP es una de las causas evitables más comunes de muerte hospitalaria después de una cirugía.

¿Cómo evaluar el riesgo de trombosis?

El riesgo de trombosis puede estar dado por factores asociados a la intervención o factores asociados al paciente:

Factores relacionados con el tipo de intervención:

- Alcance y la duración de la cirugía.
- El posicionamiento intraoperatorio.
- El tipo de anestesia.
- Movilidad post operatoria.

En general, el mayor riesgo se presenta en aquellos sometidos a cirugía mayor, que es definida como la cirugía que dura más de 45 minutos. Obviamente, por su duración, se incluyen las cirugías llamadas prolongadas que son aquellas cuya duración es ≥ a 2 horas. Luego está la cirugía de emergencia en lugar de electiva. La inmovilización post operatoria durante ≥ 4 días y finalmente los pacientes críticamente enfermos que están confinados en cama con quemaduras extensas, traumatismos múltiples, lesiones cerebrales o de columna.

Factores relacionados con el paciente:

Se debe tener en consideración los factores heredados, adquiridos e incluso pacientes que tienen la combinación de ambos. El riesgo será mayor en aquellos que además de tener una condición médica requieren inmovilización prolongada.

Riesgo inicial de trombosis: Es importante destacar que las estimaciones del riesgo inicial son inconclusas, ya que utilizan datos de estudios en poblaciones que no reciben profilaxis de ETEV y poblaciones que reciben profilaxis, o utilizan datos extrapolados de poblaciones relacionadas.

Para estimar el riesgo inicial de ETEV se utiliza el sistema de puntuación de Caprini modificado que para su interpretación es importante reconocer que clasifica a la población según el riesgo inicial estimado de ETEV en ausencia de tromboprofilaxis, está validado solamente a pacientes sometidos a cirugía general (por ejemplo de mama, tiroides, paratiroides) y abdominal o pélvica (por ejemplo gastrointestinal, urológica y ginecológica), incluidos aquellos que son críticamente enfermos, y no está validado en otras poblaciones. La mayoría

de los expertos coinciden en que es aceptable su uso en pacientes sometidos a cirugía bariátrica y vascular. Además, este modelo sufrió modificaciones adicionales para pacientes sometidos a cirugía plástica o reconstructiva ya que un estudio de validación informó un menor riesgo de ETEV para una puntuación de Caprini determinada en esta población. Es decir, aquellos con Caprini de 3 a 4 tienen un riesgo de 0,6% de ETEV. El grupo de pacientes con Caprini de 5 a 6 el riesgo es de 1,3%. Caprini de 7 a 8 el riesgo incrementó a 2,7% y aquellos en los que el Caprini era mayor a 8 el riesgo de presentar ETEV llegó a 11,3%. No se recomienda su uso en pacientes que serán sometidos a cirugías oncológicas.

Modelo de evaluación de riesgo de Caprini modificado para TEV en pacientes quirúrgicos.

Puntuación de riesgo			
1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
Edad 41 a 60 años	Edad 61 a 74 años	Edad ≥75 años	Accidente cerebrovascular (<1 mes)
Cirugía menor	Cirugía artroscópica	Historia del TEV	Artroplastia electiva
IMC > 25 kg/m2	Cirugía mayor abierta (>45 minutos)	Historia familiar de TEV	Fractura de cadera, pelvis o pierna
Edema en miembros inferiores	Cirugía laparoscópica (>45 minutos)	Factor V Leiden	Lesión aguda de la médula espinal (<1 mes)
Venas varicosas	Malignidad	Protrombina 20210A	
Embarazo o posparto	Confinado en cama (>72 horas)	Anticoagulante lúpico positivo	
Historia de aborto espontáneo inexplicable o recurrente.	Inmovilización con yeso	Anticuerpos anticardiolipina positivo	
Anticonceptivos orales o reemplazo hormonal.	Acceso venoso central	Homocisteína sérica elevada	
Sepsis (<1 mes)		Trombocitopenia inducida por heparina	
Enfermedad pulmonar grave, incluida neumonía (<1 mes)		Otra trombofilia congénita o adquirida	
Función pulmonar anormal			
Infarto agudo del miocardio			
Insuficiencia cardíaca congestiva (<1 mes)			
Historia de enfermedad inflamatoria intestinal.			
Paciente médico en reposo en cama			
Interpretación			
Categoría de riesgo quirúrgico	Puntaje		Riesgo estimado de TEV en ausencia de profilaxis farmacológica o mecánica (porcentaje)
Muy bajo	0		<0,5
Bajo	1 a 2		1.5
Moderado	3 a 4		3.0
Alto	≥5		6.0

TEV: Tromboembolia venosa; IMC: índice de masa corporal.

¿Cómo evaluar el riesgo de hemorragia?

Para los pacientes en quienes está indicada la profilaxis farmacológica de ETEV, se deben obtener una historia clínica y los paraclínicos pertinentes para evaluar el riesgo de hemorragia mayor. El sangrado mayor se define como sangrado fatal y/o sangrado sintomático en un área u órgano crítico, que tal vez requiera re exploración, y/o sangrado que causa una caída en la hemoglobina de ≥ 2 g/dL o que conduce a una transfusión de dos o más unidades de sangre entera de glóbulos rojos. Lo primero que se debe evaluar es el riesgo de ETEV. Con este punto claro, se evalúa el riesgo de hemorragia mayor. Es importante destacar que en la toma de decisiones nada remplaza el juicio clínico a la hora de decidir si administrar o no tromboprofilaxis farmacológica en cualquier paciente. Se debe sopesar el riesgo de hemorragia por un anticoagulante frente al riesgo de trombosis y sus consecuencias. Cuanto mayor es el riesgo tromboembólico mayor es la tolerancia a la posibilidad de hemorragia y a acortar el intervalo de tiempo entre un episodio de hemorragia y el inicio de la anticoagulación. La tasa de hemorragia asociada con la profilaxis farmacológica varía entre los grupos de pacientes. Un metanálisis de 51 ensayos aleatorios de profilaxis farmacológica de ETEV en pacientes de cirugía general reportó que el sangrado menor era común e incluía hematomas en el lugar de la inyección (7%), hematoma en la herida (6%), sangrado en el lugar del drenaje (2%) y hematuria (2%). Las complicaciones hemorrágicas mayores fueron poco frecuentes e incluyeron hemorragia del tracto gastrointestinal (0,2%) o retroperitoneal (<0,1%). La interrupción de la profilaxis se produjo en el 2% de los pacientes y la re operación posterior por hemorragia ocurrió en menos del 1%.

Estimaciones del riesgo de hemorragia inicial: Hay pocos estudios en la población quirúrgica no ortopédicos. Aunque varios estudios han intentado dilucidar el riesgo de hemorragia, el ACCP (The American College of Chest Physicians) ha estimado la estratificación del riesgo de hemorragia grave en los siguientes grupos de pacientes como:

- Cirugía general/abdominal/pélvica: 1%.
- Cirugía bariátrica: <1%.
- Cirugía plástica y reconstructiva: 0,5 a 1,8%.
- Cirugía vascular: 0,3 a 1,8%.
- Cirugía cardíaca: 5% (alto riesgo).
- Cirugía torácica: 1%.
- Neurocirugía – Craneotomía: 1 a 1,5%.
- Cirugía de columna: <0,5%.
- Traumatismo mayor: 3,4 a 4,7% (alto riesgo).

Contraindicaciones absolutas y relativas para tromboprofilaxis farmacológica:

1. Pacientes con hemorragia activa que por la misma tienen indicación de cirugía. Por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, traumatismo, rotura de aneurisma, hemorragia intracraneal, entre otros.

2. Sangrado intracerebral activo.
3. HTA severa no controlada.
4. Diátesis hemorrágica grave (Pudiese ser relativa al evaluar la naturaleza, gravedad y grado de reversibilidad de la misma).
5. Trombocitopenia grave (recuento de plaquetas <50.000/microL). Pudiese ser relativa considerando que algunas personas con PTI (Purpura trombocitopénica idiopática) con un recuento de plaquetas en el rango de 30.000 a 50.000 pueden tolerar la tromboprofilaxis si es necesaria.
6. Traumatismo mayor. Esta pudiese ser relativa según sitio y extensión del trauma, el intervalo de tiempo desde que ocurrió el evento hasta la necesidad de tromboprofilaxis. Recordar que estos pacientes pueden tener inmovilización prolongada por lo cual la evaluación del riesgo de trombosis y el riesgo de hemorragia se debe hacer continuamente y tomar una decisión de tromboprofilaxis farmacológica cuando el riesgo de trombosis sea mayor al riesgo de hemorragia. Prestando especial atención a los pacientes con válvula cardíaca mecánica en las cuales la necesidad de tromboprofilaxis no se debe retrasar.
7. Procedimiento invasivo o parto obstétrico (reciente, de emergencia o planificado) evaluando el tipo de procedimiento y riesgo de hemorragia asociado, intervalo entre procedimiento y necesidad de tromboprofilaxis.
8. Tumor intracraneal o espinal que igualmente dependerá del sitio y tipo de tumor, otras comorbilidades.
9. Anestesia neuro axial donde se debe reconocer el intervalo desde la punción espinal/epidural o retirada del catéter. También considerar otras alternativas de anestesia de ser posible y si hay la necesidad de tromboprofilaxis, considerar una contraindicación relativa si el procedimiento fue traumático.
10. Hipertensión grave y no controlada.
11. Pacientes que desarrollan una coagulopatías moderada o grave. Por ejemplo, pacientes con enfermedad hepática.
12. Hemorragia recurrente por múltiples telangiectasias gastrointestinales.

Nuevamente el carácter de absoluto o relativo lo determina el juicio clínico ya que dependerá de una evaluación completa de la contraindicación.

Riesgo de sangrado de acuerdo al tipo de cirugía

Cirugía de bajo riesgo de hemorragia: Son aquellas que, sin complicaciones, tienden a tener tasas de hemorragia más bajas (<2%). Por ejemplo, los pacientes sometidos a cirugía general, abdomino/pélvica, bariátrica, vascular y torácica.

Cirugías de alto riesgo de hemorragia: Son aquellas en la que el riesgo es mayor del 3% con o sin complicaciones. En general los pacientes sometidos

a cirugía cardíaca, los pacientes con traumatismos graves, especialmente en el cerebro y la columna vertebral. También se incluyen aquellos en quienes las consecuencias del sangrado se consideran potencialmente devastadoras como lo son los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos. En éstos, la tromboprofilaxis puede provocar hemorragia espinal o intracraneal y finalmente pacientes sometidos a cirugía plástica/reconstructiva en los que la tromboprofilaxis puede provocar lesión o rechazo del tejido injertado debido al sangrado. De manera similar, los pacientes con uno o más factores de riesgo individuales de hemorragia se consideran con alto riesgo de hemorragia post operatoria. La tromboprofilaxis en esta población se analizará más adelante.

Pacientes con muy bajo riesgo de trombosis

Son todos aquellos pacientes que, sin profilaxis, el riesgo inicial de ETEV es de 0,5% y son generalmente pacientes sometidos a cirugía general abdominal/ pélvica con una puntuación de Caprini de cero. También los pacientes sometidos a cirugías plásticas/reconstructivas con una puntuación de Caprini de cero a dos como serían los pacientes jóvenes, sanos, sometidos a procedimientos ambulatorios menores. Un ejemplo es la cirugía LASIK, extirpación de cataratas, biopsia de piel, biopsia benigna de mama, endoscopia de diagnóstico, extirpación de pólipos nasales, dilatación y legrado, colposcopia, extracción de líquido de derrame articular. En esta población la recomendación es deambulación temprana.

Pacientes con riesgo de trombosis bajo.

Se considera riesgo bajo todos aquellos en los que el riesgo inicial de ETEV es del 1,5% en ausencia de tromboprofilaxis como sería el caso de pacientes con puntaje de Caprini de 1 a 2 sometidos a cirugía abdominal o pélvica. Ejemplo de éstos son la apendicectomía y la colecistectomía laparoscópica. También la cirugía torácica menor como lo es la toracoscopia diagnóstica (biopsia asistida por video). Los sometidos a procedimientos vasculares menores (ablación de venas) y cirugía electiva de la columna también llamada fusión espinal. Para la población con puntaje de Caprini de 3 a 4 sometidos a cirugía plástica o reconstructiva, se sugiere tromboprofilaxis mecánica antes que la farmacológica debido a que riesgo de ETEV es lo suficientemente alto como para iniciar tromboprofilaxis, pero no justifica el riesgo de sangrado que puede ocurrir con los anticoagulantes farmacológicos. Las directrices de la ASH (American Society of Hematology) y ACCP (The American College of Chest Physicians) recomiendan tromboprofilaxis mecánica. Dentro de los métodos mecánicos se encuentra la compresión neumática intermitente (CNI), las medias de compresión graduada (MCG) y las bombas venosas de pie, no hay estudios de calidad que determinen superioridad de un método frente a otro. El cumplimiento, el ajuste adecuado y la incomodidad son problemas importantes con los dispositivos de CNI. Los dispositivos se pueden retirar mientras el paciente está deambulando, pero se deben volver a colocar cuando el paciente vuelve a estar sentado o en decúbito supino. La interrupción frecuente del dispositivo es común y puede potencialmente interferir con la eficacia. Los dispositivos que funcionan con

baterías pueden mejorar el cumplimiento en el futuro.

Los dispositivos de tromboprofilaxis mecánica están contraindicados en pacientes con evidencia de isquemia de miembros inferiores (por ejemplo, enfermedad arterial periférica), solución de continuidad u otro tipo de lesiones de la piel, o aquellos pacientes donde pudiese ser esta una complicación esperada especialmente en adultos mayores con friabilidad cutánea, aunque en este último caso se debe evaluar la posibilidad de utilizar medias sueltas debajo del dispositivo para contrarrestar este fenómeno. Además, hay consideraciones prácticas para amputados o pacientes con quemaduras o lesiones cutáneas extensas (por ejemplo, síndrome de Stevens Johnson) que pueden limitar la aplicación de estos dispositivos. En este contexto, aunque un dispositivo puede aplicarse a cualquier extremidad, su eficacia en la prevención del ETEV no está asegurada y probablemente sea limitada. También existe la preocupación hipotética que los pacientes que han estado inmovilizados durante un período de ≥72 horas sin ningún tipo de tromboprofilaxis puedan correr el riesgo de desalojar un coágulo venoso recién formado en las extremidades inferiores. Se desconoce el valor del examen clínico o la ecografía para determinar el riesgo de desprendimiento del coágulo después de la aplicación de los dispositivos mecánicos en especial CNI en este entorno.

El momento óptimo para la CNI en pacientes quirúrgicos está poco estudiado. Sin embargo, todos los expertos están de acuerdo en que debería iniciarse lo antes posible, preferiblemente justo antes de la cirugía o en el quirófano y continuarse con pocas interrupciones hasta el alta. Se cree que los dispositivos mecánicos previenen ETEV al mejorar el flujo sanguíneo en las venas profundas de las piernas, previniendo así la estasis venosa, además en especial CNI también reduce el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), aumentando así la actividad fibrinolítica endógena. Se debe tener presente que las medias de compresión graduada se refieren a las medias prescrita con una compresión de acuerdo a necesidad individual del paciente y no las medias de compresión graduada que están disponibles ampliamente en los centros de salud, además no se ha estudiado la seguridad y eficacia de la altura adecuada, es decir si debe ser hasta el muslo o hasta la rodilla. Se sabe menos en relación con los dispositivos de bomba venosa de pie.

Pacientes con riesgo de trombosis moderado.

Se define moderado cuando el riesgo inicial de ETEV sin tromboprofilaxis es del 3%. Los pacientes quirúrgicos de riesgo moderado se han definido como pacientes sometidos a cirugía general o de abdomen/pélvica con una puntuación de Caprini de 3 a 4 o pacientes sometidos a cirugía plástica/reconstructiva con una puntuación de Caprini de 5 a 6. Los pacientes sometidos a cirugía ginecológica y urológica mayor suelen caer en la categoría de riesgo moderado. Además, los pacientes sometidos a cirugía cardíaca o torácica mayor, cirugía bariátrica y procedimientos neuroquirúrgicos, y los pacientes con traumatismos no extensos que no afectan el cerebro o la columna vertebral,

también se consideran, como mínimo, de riesgo moderado de ETEV.

Pacientes con riesgo de trombosis moderado y bajo riesgo de hemorragia.

Tienen indicación de tromboprofilaxis farmacológica, se prefiere Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con eficacia superior o similar a Heparina no fraccionada (HNF) y Fondaparinux. Los anticoagulantes orales como la Warfarina, los Inhibidores directos de la trombina o Inhibidores directo del factor Xa no se han estudiado en esta población.

Pacientes con riesgo de trombosis moderado y alto riesgo de hemorragia.

Tienen indicación de tromboprofilaxis mecánica, en esta categoría de riesgo entra aquellos en quienes se cree que las consecuencias de la hemorragia pueden ser potencialmente catastrófica, pero por presentar riesgo de ETEV moderado se prefiere métodos mecánicos en lugar de ninguna tromboprofilaxis. Entre las opciones está la CNI, es el método típico utilizado, pero los datos que respaldan su uso sobre MCG o dispositivos de bombas venosas de pies son limitados. Se debe cambiar o agregar un agente farmacológico, como HBPM, tan pronto como el riesgo de hemorragia sea aceptablemente bajo o se haya revertido la diátesis hemorrágica y siga presente el riesgo de TEV moderado.

Pacientes con riesgo de trombosis alto.

Se considera riesgo alto cuando el riesgo inicial en ausencia de profilaxis se estima del 6% o más. Los pacientes quirúrgicos de alto riesgo se han definido como pacientes sometidos a cirugía general o abdominal/pélvica con una puntuación de Caprini de 5 o más o pacientes sometidos a cirugía plástica/ reconstructiva con una puntuación de Caprini de 7 a 8.

Pacientes con riesgo de trombosis alto y bajo riesgo de hemorragia.

La indicación es profilaxis combinada, la mayoría de los datos son derivados de cirugía ortopédica mayor, sin embargo, un metanálisis de 25 ensayos aleatorios en poblaciones quirúrgicas mixtas, la adición de agentes farmacológicos a las medias de compresión graduada redujo casi a la mitad la tasa de ETEV post operatoria (RR 0,56), mientras que el riesgo de hemorragia casi se duplicó (RR 1,74) en comparación con las medias de compresión graduada sola.

Pacientes con riesgo de trombosis alto y alto riesgo de hemorragia.

Tienen indicación de tromboprofilaxis mecánica con CNI por su amplio uso y disponibilidad. Se debe evaluar de forma continua y si persiste el riesgo de ETEV alto y tan pronto el riesgo de hemorragia sea aceptablemente bajo (por ejemplo 48 a 72 horas después de la neurocirugía o se haya revertido la diátesis hemorrágica, entre otros) se debe cambiar o agregar un agente farmacológico, como HBPM, Fondaparinux o HNF.

Anticoagulantes más utilizados para la Tromboprofilaxis farmacológica en cirugía no ortopédica de riesgo moderado a alto, sin incluir los pacientes sometidos a cirugía oncológica.

	Enoxaparina	Deltaparina	Tinzaparina
Dosis	40mg SUBQ OD	5000 unidades SUBQ OD	3500 unidades SUBQ OD
Tiempo de inicio	2 a 12 h previo a intervención*	12 horas previo a la cirugía*	2 horas previo a la cirugía
Duración	Continúe hasta que esté completamente ambulatorio y el riesgo de TEV haya disminuido (generalmente alrededor de 10 a 14 días)	Continúe hasta que esté completamente ambulatorio y el riesgo de TEV haya disminuido (normalmente hasta 10 a 14 días	10 a 7 días posterior a la cirugía
Ajuste por función renal	CrCl<30ml/min/1.72mts 20 a 30mg SUBQ OD^	No amerita ajuste, duraciones de terapia superiores a 10 días, considere monitorear los niveles de anti factor Xa o usar un agente alternativo	CrCl <20 ml/minuto: se debe considerar el uso de agentes alternativos◊
Ajuste hepático	No se proporciona dosis, prevalece criterio clínico	Úselo con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que estos pacientes pueden tener un riesgo potencialmente mayor de hemorragia.	No sufre metabolismo hepático; sin embargo, se ha asociado con aumentos transitorios en los niveles de transaminasas; utilizar con precaución.
Adulto mayor	NO**	NO	NO
Obesidad	IMC ≥40 kg/m 2*** 0,5 mg/kg dos veces al día	La absorción potencialmente reducida después de la dosificación de SUBQ en pacientes con obesidad puede resultar en una exposición variable. Debido a la incertidumbre de las métricas de dosificación basadas en el peso, se recomienda ajustar la dosis mediante monitorización anti-Factor Xa, cuando esté disponible IMC ≥ 40 kg/m 2): SUBQ: 7.500 unidades una vez al día. Peso superior a 180Kg medir niveles de Xa	IMC ≥40 kg/m 2: aumentar la dosis de profilaxis estándar en un 30 %; sin embargo, se desconoce la dosis ideal.
Contraindicación	Retinopatía diabética, trombocitopenia inducida por heparina (TIH)	TIH, Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q o profilaxis prolongada de tromboembolia venosa, sometidos a anestesia epidural/neuroaxial.	

duración: Para los pacientes sometidos a cirugía mayor, el panel de directrices de la ASH sugiere el uso de profilaxis antitrombótica extendida en lugar de profilaxis antitrombótica a corto plazo (recomendación condicional basada en una certeza muy baja en la evidencia de los efectos). Observación: En general, se consideró que la profilaxis extendida duraba más de 3 semanas (rango: 19 a 42 días), y la profilaxis a corto plazo se consideraba de hasta 2 semanas (rango: 4 a 14 días).

*En pacientes donde el riesgo de sangrado intraoperatorio es desconocido, o por el tipo de intervención se estima alto riesgo de hemorragia se puede posponer hasta después de la cirugía si el riesgo de sangrado es menor al riesgo de trombosis y después de comprobar que es seguro su inicio (Comprobar hemostasia).

^(según la evaluación de riesgo/beneficio) para la profilaxis en cirugía abdominal o colorectal, determinar niveles de factor Xa puede ser útil y mantener un nivel mínimo de 0,1 a 0,2 unidades/ml.

** Se debe prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada, en particular a los que pesan menos de 45 kg. Es posible que sea necesario modificar o ajustar la dosis, guiarse por niveles de factor Xa siempre que es riesgo de trombosis es mayor al riesgo de sangrado.

***Controversia clínica usar de acuerdo a criterio clínico

El cuadrado presentado es dosificación razonable para pacientes con riesgo bajo de sangrado, si el paciente modifica su estado clínico en el post operatorio evaluar nuevamente riesgo de sangrado antes de iniciar tromboprofilaxis farmacológica.

◊Si se considera necesario el uso de Tinzaparina, probablemente no sea necesario ajustar la dosis según los datos de pequeños estudios observacionales prospectivos que utilizaron hasta 8 días de tratamiento con Tinzaparina, aunque el riesgo de hemorragia puede aumentar

SUBQ: Administración vía subcutánea. OD: Una vez al día. CrCl: Creatinina clearance. IMC: Índice de masa corporal.

	Heparina no Fraccionada	Fondaparinux
Dosis	5000 unidades SUBQ cada 8 a 12 horas	≥50 kg: 2,5 mg SUBQ OD
Tiempo de inicio	≥2 horas antes de la cirugía¶	6 a 8 horas posterior a la cirugía y comprobación de hemostasia
Duración	Continúe hasta que esté completamente ambulatorio y el riesgo de TEV haya disminuido (normalmente hasta 10 días)	Continuar hasta que sea completamente ambulatorio y el riesgo de TEV haya disminuido (normalmente hasta 10 días)
Ajuste por función renal	NO	CrCl 30 a <50 ml/minuto Cuando se utiliza para tromboprofilaxis, algunos expertos recomiendan una reducción de la dosis del 50%.¥
Ajuste hepático	No se requiere ajuste de dosis; ajustar la heparina terapéutica según el aPTT o la actividad anti-Factor Xa.	Úselo con precaución; vigile de cerca para detectar signos de sangrado.
Adulto mayor	Los pacientes >60 años pueden tener niveles séricos y respuesta clínica más altos (aPTT más prolongados) en comparación con pacientes más jóvenes que reciben dosis similares. Es posible que se requieran dosis más bajas.	NO
Obesidad	Es razonable utilizar 5000 unidades SUBQ cada 8 horas. En pacientes con IMC >50 kg/m 2, considerar 7.500 unidades SUBQ cada 8 horas	IMC ≥40 kg/m 2 5 mg SUBQ OD
Contraindicación	Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)	Peso corporal <50 kg

¶ Alternativamente, se puede posponer la profilaxis farmacológica hasta después de la cirugía (por ejemplo, en alto riesgo de hemorragia), cuando sea seguro iniciarla.

¥ Datos limitados sugieren que se puede considerar el uso de una dosis diaria de 1,5 mg para tromboprofilaxis en pacientes con un CrCl de 20 a 50 ml/minuto

Consideraciones especiales

Cirugía electiva de columna

1. En pacientes donde el riesgo de ETEV supera riesgo de hemorragia se recomienda tromboprofilaxis farmacológica con HBPM teniendo en cuenta los factores quirúrgicos y del paciente individual (cirugía mayor o compleja), se debe iniciar entre las 24 y 48 horas después de la operación, teniendo en cuenta las características del paciente y el procedimiento quirúrgico. Continúe durante 30 días o hasta que la persona tenga movilidad o sea dada de alta, lo que ocurra primero.
2. Ofrecer profilaxis mecánica de ETEV al ingreso a personas sometidas a cirugía de columna electiva. Continúe durante 30 días o hasta que la persona tenga movilidad o sea dada de alta, lo que ocurra primero.

Cirugía Craneal

1. Considere la profilaxis mecánica de ETEV para personas sometidas a cirugía craneal. Continúe durante 30 días o hasta que la persona tenga movilidad o sea dada de alta, lo que ocurra primero.
2. Considere agregar profilaxis farmacológica preoperatoria de ETEV con HBPM siempre y cuando el riesgo de ETEV supere al riesgo de hemorragia y administrar la última dosis al menos 24 horas antes de la cirugía, en circunstancia es necesario posponer el inicio hasta 24 a 48 horas después de la cirugía. Continuar por un mínimo de 7 días. Basar la decisión en la opinión multidisciplinaria o de alto nivel.
3. No ofrezca profilaxis farmacológica contra el ETEV a personas con malformaciones vasculares craneales rotas (por ejemplo, aneurismas cerebrales) o personas con hemorragia intracraneal (espontánea o traumática) hasta que la lesión se haya asegurado o la condición se haya estabilizado.

Lesión espinal

1. Considere la profilaxis mecánica de ETEV al momento del ingreso de personas con lesión de la columna.
2. Reevaluar el riesgo de hemorragia 24 horas después del ingreso en personas con lesión de columna. En aquellos que no se someterán a cirugía en las próximas 24 a 48h, si el beneficio de reducir el riesgo de ETEV supera el riesgo de hemorragia iniciar tromboprofilaxis farmacológica con HBPM. Continuar durante 30 días o hasta que la persona tenga movilidad o sea dada de alta, lo que ocurra primero. Suspender tromboprofilaxis farmacológica 24 horas previo si el paciente será intervenido, reiniciar después de las 24 a 48 horas si persiste el riesgo de ETEV (se espera inmovilización post operatoria) sobre hemorragia.

Intervenciones para pacientes con traumatismos graves

1. Profilaxis mecánica de ETEV con CNI al momento del ingreso a personas con traumatismos graves o importantes. Continúe hasta que la persona ya no tenga una movilidad significativamente reducida en relación con su movilidad normal o prevista.
2. Reevaluar el riesgo de ETEV y hemorragia en personas con traumatismos graves o importantes cada vez que cambie su condición clínica y al menos diariamente.
3. Considere la profilaxis farmacológica de ETEV para personas con traumatismos graves o importantes lo antes posible después de concluir que el riesgo de ETEV supere el riesgo de hemorragia. Continuar por un mínimo de 7 días.

Cirugía cardíaca

1. Considere la profilaxis mecánica de ETEV al momento del ingreso en personas sometidas a cirugía cardíaca que tienen un mayor riesgo de ETEV. Continúe hasta que la persona ya no tenga una movilidad significativamente reducida en relación con su movilidad normal o prevista.
2. Considere agregar tromboprofilaxis farmacológica de ETEV durante un mínimo de 7 días para personas que se someten a una cirugía cardíaca y no reciben otra terapia anticoagulante:

- Utilice HBPM como tratamiento de primera línea.
- Si la HBPM está contraindicada, utilice Fondaparinux.

Cirugía vascular abierta o reparación endovascular de aneurisma.

1. Considere la profilaxis farmacológica de ETEV con HBPM durante un mínimo de 7 días para personas que se someten a cirugía vascular abierta o procedimientos endovasculares mayores, incluida la reparación endovascular de aneurisma cuyo riesgo de ETEV supera su riesgo de sangrado.
2. Considere la profilaxis mecánica de ETEV al momento del ingreso en personas sometidas a cirugía vascular abierta o procedimientos endovasculares mayores, incluida la reparación endovascular de aneurismas, si la profilaxis farmacológica está contraindicada. Continúe hasta que la persona ya no tenga una movilidad significativamente reducida en relación con su movilidad normal o prevista.

Amputación de miembro inferior

1. Considere la profilaxis farmacológica de ETEV con HBPM durante un mínimo de 7 días para personas que se someten a una amputación de miembros inferiores cuyo riesgo de ETEV supera su riesgo de hemorragia.
2. Considere la profilaxis mecánica de ETEV con CNI en la pierna contralateral, al momento del ingreso, para personas que van

a someterse a una amputación de un miembro inferior y si la profilaxis farmacológica está contraindicada.
3. Para las personas que se someten a una amputación de una extremidad inferior, continúe la profilaxis mecánica de ETEV hasta que la persona ya no tenga una movilidad significativamente reducida en relación con su movilidad prevista.

Cirugía de várices

1. No es necesaria la tromboprofilaxis para las personas que se someten a una cirugía de venas varicosas cuando el tiempo total de anestesia es inferior a 90 minutos y la persona tiene un riesgo bajo de ETEV.
2. Considere la profilaxis farmacológica del ETEV con HBPM, comenzando de 6 a 12 horas después de la cirugía y continuando durante 7 días para personas sometidas a cirugía de venas varicosas si el tiempo total de anestesia es superior a 90 minutos o el riesgo de la persona de sufrir ETEV supera su riesgo de hemorragia.
3. Considere la profilaxis mecánica de ETEV o medias compresión graduada, al ingreso, para personas sometidas a cirugía de varices que tienen un mayor riesgo de ETEV y la profilaxis farmacológica está contraindicada
4. Si usa medias compresión graduada para personas que se someten a una cirugía de venas varicosas, continúe hasta que la persona ya no tenga una movilidad significativamente reducida en relación con su movilidad normal o prevista.

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en el preoperatorio de cirugía ortopédica mayor.

Se considera toda cirugía ortopédica mayor de alto riesgo para ETEV por tener tasa alrededor del 4 a 5 % aun cuando el paciente no tenga factores adicionales. Debido a esto no tiene sentido utilizar la escala de Caprini.

Son cirugías ortopédicas mayor: Cirugía de reemplazo de cadera (por ejemplo, artroplastia total o parcial de cadera), Cirugía de reemplazo de rodilla (por ejemplo, artroplastia total o parcial de rodilla) y Cirugía de fractura de cadera (incluida reducción abierta, fijación interna).

Las tasas iniciales de ETEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor que no recibían tromboprofilaxis era del 30%; actualmente se han informado tasas inferiores al 5%. El ACCP ha estimado el riesgo post operatorio basal a 35 días en 4,3%. El mayor riesgo ocurre en los primeros 7 a 14 días presentando hasta 1,8% de trombosis venosa profunda (TVP) sintomática y 1% de EP, y tasas más bajas en los siguientes 15 a 35 días con 1% para TVP sintomática y 1 % para EP.

Factores de riesgos relacionados con el procedimiento:

- Mayor extensión y mayor duración de la cirugía
- Anestesia general
- Periodo prolongado de inmovilización (Inmovilización pos operatoria con yeso)
- Artroplastia articular total bilateral (a diferencia de la artroplastia unilateral)
- Procedimiento que amerite compresión de las venas profundas por la posición de la extremidad (cirugía de cadera por estar en flexión y aducción de la cadera) y posiblemente el uso de un torniquete en el muslo durante la cirugía de rodilla

Factores de riesgo relacionados con el paciente:

- Edad mayor a 75 años (Particularmente mayor a 85 años)
- Deambulación deficiente previo al procedimiento
- Obesidad
- Enfermedad cardiovascular

Considerar los factores de riesgo de TEV en todos los pacientes quirúrgicos descritos anteriormente.

Riesgo de hemorragia

El riesgo inicial de sangrado es del 2 a 4% en las cirugías ortopédicas mayor, sin embargo, este riesgo no impide el uso de tromboprofilaxis farmacológica a menos que el paciente tenga una contraindicación. (Ver arriba en Contraindicaciones absolutas y relativas para tromboprofilaxis farmacológica).

Tromboprofilaxis farmacológica en pacientes con BAJO riesgo de sangrado en cirugía ortopédica mayor.

Se recomienda tromboprofilaxis farmacológica con o sin dispositivos de CNI en lugar de ninguna tromboprofilaxis. Los pacientes que tienen contraindicaciones para la tromboprofilaxis farmacológica, deben recibir tromboprofilaxis mecánica sola hasta que se resuelva la contraindicación. El médico debe ser consciente de que cualquier forma de tromboprofilaxis reduce, pero no elimina por completo el riesgo de ETEV. Además, la tromboprofilaxis tiene un mayor impacto en la reducción de la tasa de eventos asintomáticos que sintomáticos y tiene un efecto mínimo sobre la mortalidad. Esto es particularmente cierto en pacientes con mayor riesgo de ETEV (por ejemplo, pacientes sometidos a artroplastia total de cadera que tiene cáncer activo).

Recomendaciones generales para iniciar tromboprofilaxis farmacológica.

- Se recomienda HBPM o ACOD (Anticoagulantes orales directos).
- De las HBPM se prefiere Enoxaparina y Deltaparina por su mayor uso además de estar ampliamente estudiados.
- De los ACOD se prefiere Rivaroxabán y Apixabán en lugar de Dabigatrán y Edoxabán por tener mas datos que respalden su uso.

- No se recomienda Aspirina como agente inicial. En pacientes seleccionados que no tienen factores de riesgos adicionales de ETEV se puede considerar su uso posterior a un ciclo corto con HBPM o ACOD.

Pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera. (incluida reducción abierta, fijación interna).

- HBPM como agente preferido y único.
- Los ACOD no se recomiendan por tener pocos estudios de seguridad y eficacia en esta población especifica.
- Datos observaciones limitados apoyan el uso de Aspirina en esta población.
- Pacientes con insuficiencia renal grave <30ml/min/1.73mts2 se recomienda HNF o warfarina si las inyecciones subcutáneas no son deseables o posibles.
- Pacientes con CrCl estimada >30ml/min/1.73mts2 se puede usar HBPM con dosis ajustadas.
- No hay datos que respalden que el uso de tromboprofilaxis farmacológica más tromboprofilaxis mecánica generen un beneficio adicional, esta medida combinada puede considerarse en pacientes que los dispositivos mecánicos no genere incomodidad, no estén contraindicados, y sean pacientes que tienen múltiples factores de riesgo de TEV por causas médicas adquiridas, heredadas o ambas.

Pacientes sometidos a Artroplastia de cadera parcial o total:

Los fármacos que pueden utilizarse en este entorno son tanto HBPM como ACOD, la extensión de la tromboprofilaxis se prefiere con un único agente para los 35 días, sin embargo, para pacientes de muy bajo riesgo posterior a un ciclo corto de 5 a 10 días con HBPM o ACOD se puede hacer la transición a Aspirina por 30 a 25 días respectivamente. Son pacientes de muy bajo riesgo todos aquellos que:

- No tienen ningún otro factor de riesgo de TEV
- Ninguna otra indicación de anticoagulación a largo plazo
- Ninguna fractura de extremidad inferior o cadera en los tres meses anteriores
- La cirugía es electiva y unilateral
- El paciente es ambulatorio dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía.

Pacientes sometidos a Artroplastia de rodilla parcial o total:

Los fármacos de elección pueden ser HBPM o ACOD, la duración se sugiere no extender más allá de los 14 días siempre que el paciente este totalmente ambulatorio y sea dado de alta a su domicilio en este periodo, posterior a los 5 días con ACOD o HBPM en pacientes de muy bajo riesgo (descrito anteriormente) se puede hacer cambio con Aspirina y continuarlo por

	Enoxaparina	Deltaparina	HNF	Warfarina
Dosis	30mg SUBQ cada 12 horas o 40mg SUBQ OD	5000 uds SUBQ OD	5000 uds SUBQ cada 8 a 12 horas	2 a 10mg^ VO OD
Tiempo de inicio	12 horas previas al procedimiento o 12 horas posterior*.	12 horas previas al procedimiento o 12 horas posterior*.	12 horas previas al procedimiento o 12 horas posterior*.	12 horas posterior a procedimiento y comprobar hemostasia
Duración	Hasta los 35 días**.	Hasta los 35 días**.	Hasta los 35 días.	Hasta los 35 días.
Ajuste por función renal	CrCl <30 ml/min: 20 a 30 mg una vez al día. +	No amerita ajuste, para terapia con duración mayor a 10 días considere monitorización de anti factor Xa	NO	NO
Ajuste hepático	Utilizar con precaución	Utilizar con precaución		Utilizar con precaución
Adulto Mayor	Se debe prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada, en particular a los que pesan menos de 45 kg. Es posible que sea necesario modificar o ajustar la dosis.	NO	Los pacientes >60 años pueden tener niveles séricos y respuesta clínica más altos (aPTT más prolongados) en comparación con pacientes más jóvenes que reciben dosis similares. Es posible que se requieran dosis más bajas.	Los pacientes >60 años tienden a requerir dosis más bajas para producir un nivel terapéutico de anticoagulación (debido a cambios en el patrón del metabolismo de la warfarina).
Obesidad	Clase 3 (IMC ≥ 40 kg/m 2) 40 SUBQ BID. IMC ≥ 50 kg/m 2 60 SUBQ BID o 0,5mg&kg SUBQ BID. Guiarse por niveles de anti Factor Xa puede ser útil	Clase 3 (IMC ≥ 40 kg/m 2) 7500 uds SC OD. Dosis más altas pueden ser necesarias en pacientes con peso corporal ≥ 180kg se recomienda monitorización de los niveles de anti Factor Xa.	Clase 1, 2 y 3 5000 uds SUBQ cada 8 horas. IMC ≥ a 50 kg/m2 es razonable 7500 uds SUBQ cada 8 horas	NO
Contraindicación	Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)	TIH		

*Comprobar que su inicio es seguro.
** En este tipo de intervención se recomienda el uso de un único agente, y el uso no menor de 35 días, en pacientes seleccionados se prolongo hasta 41 días, la decisión debe basarse en el juicio clínico.
^Se recomienda iniciar con una dosis más baja de 2mg diarios, el INR objetivo es de 2 - 3, se debe realizar controles paraclínicos cada 48 horas hasta que estén en rango objetivo dos controles consecutivos, posteriormente el control es semanal, hasta su suspensión, si no dispone de un entrono donde se puedan realizar control de INR o no se logra rango y estabilidad del mismo considere el uso de otro agente.

+Excepto en pacientes traumatizados.

los 9 días restante. En pacientes que aún no son ambulatorios a los 14 días, la profilaxis con heparina de bajo peso molecular o ACOD se continúa hasta que estén completamente ambulatorios o 35 días, lo que ocurra primero.

Pacientes con riesgo hemorrágico alto:

Los dispositivos de profilaxis mecánica son eficaces para reducir el riesgo de ETEV en esta población y son apropiados para pacientes que no pueden recibir profilaxis farmacológica, recordar que son de alto riesgo para ETEV, se recomienda iniciar profilaxis farmacológica apenas se haya resuelto la condición que categoriza al paciente como alto riesgo de sangrado (ejemplo. contaje de plaquetas >50.000 sin evidencia de sangrado mayor y en ascenso, diátesis hemorrágica resuelta, HTA controlada, mejora de la TFG estimada, entre otras).

	Enoxaparina	Deltaparina	Tinzaparina	Nadroparina
Dosis	30mg SUBQ cada 12 horas o 40mg SUBQ OD	5000 unidades SUBQ OD	4500 unidades SUBQ OD	38 uds/kg peso SUBQ OD (Dosis máxima 3800uds)*, en el día 4 del post operatorio aumentar la dosis a 57 uds/kg de peso (dosis máxima 5700uds)
Tiempo de inicio	12 h previo a intervención o 12 horas posterior a intervención y comprobar hemostasia	12 h previo a intervención o 12 h posterior a intervención y comprobar hemostasia	12 h previo a intervención o 12 h posterior a intervención y comprobar hemostasia	12 h previo a intervención o 12 h posterior a intervención y comprobar hemostasia
Ajuste por función renal	CrCl <30 ml/min: 20 a 30 mg una vez al día. +	No amerita ajuste, para terapia con duración mayor a 10 días considere monitorización de anti factor Xa	CrCl <20 ml/min utilizar agente alternativo	CrCl <30 ml/min: Reducir dosis entre un 25 a un 33%
Ajuste hepático	Utilizar con precaución	Utilizar con precaución	Utilizar con precaución	No proporcionado por fabricante
Adulto mayor	Se debe prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada, en particular a los que pesan menos de 45 kg. Es posible que sea necesario modificar o ajustar la dosis.	Úselo con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que estos pacientes pueden tener un riesgo potencialmente mayor de hemorragia.	Eleva de forma transitoria transaminasa usar con precaución	Mayor riesgo de hemorragia en pacientes de edad avanzada, estrecha vigilancia en pacientes con peso <45kg o predispuesto a injuria renal.
Obesidad	Clase 3 (IMC ≥ 40 kg/m 2) 40 SUBQ BID. IMC ≥ 50 kg/m 2 60 SUBQ BID o 0,5mg&kg SUBQ BID. Guiarse por niveles de anti Factor Xa puede ser útil	Clase 3 (IMC ≥ 40 kg/m 2) 7500 uds SC OD. Dosis más altas pueden ser necesarias en pacientes con peso corporal ≥ 180kg se recomienda monitorización de los niveles de anti Factor Xa.	IMC ≥40 kg/m 2: aumentar la dosis de profilaxis estándar en un 30 %; sin embargo, se desconoce la dosis ideal.	Monitorización de anti factor Xa
Contraindicación	TIH	TIH	TIH	TIH

Dispositivos:

Las opciones para la tromboprofilaxis mecánica incluyen CNI, MCG, y bomba venosa de pie. Más datos respaldan el uso de CNI frente a otros dispositivos.

Colocación y sincronización de los dispositivos:

Para los pacientes en quienes están indicado profilaxis mecánica los dispositivos generalmente se colocan en el paciente justo antes del inicio de la cirugía y se usan continuamente en el post operatorio hasta el alta hospitalaria, la deambulación o después de iniciar tromboprofilaxis farmacológica, lo que ocurra primero. Si no se puede aplicar un dispositivo mecánico a la extremidad inferior operada, se puede aplicar a la extremidad contralateral para disminuir el riesgo de TVP sintomática. La mayoría de los quirófanos poseen dispositivos mecánicos, sin embargo, la mayor preocupación ocurre en el cumplimiento post operatorio, este problema parece ser menos frecuente cuando se utilizan dispositivos con baterías. La contraindicación seria enfermedad arterial periférica de moderada a severa y lesiones en piel.

	Rivaroxabán	Apixabán	Dabigatrán	Aspirina
Dosis	10mg VO OD	2,5mg VO BID	110mg VO OD el primer día, posteriormente 220mg VO OD	Cambio posterior a un ciclo corto de HBPM o ACOD 81mg VO OD. Como agente único 81mg VO BID o 160mg VO OD □
Tiempo de inicio	6 a 10 horas posterior a la cirugía	Iniciar 12 horas posterior a la intervención	De 1 a 4 horas posterior a la cirugía	Posterior a ciclo corto de HBPM o ACOD preferiblemente
Ajuste por función renal	CrCl < 30ml/min evite su uso	De acuerdo a interacciones farmacológicas	CrCl < 30ml/min evite su uso	NO
Ajuste hepático	Child pugh B y C Uso no recomendado	NO	NO	Evite su uso en enfermedad hepática grave
Adulto Mayor	NO	NO	Extrema precaución en mayores de 75 años¶	NO
Obesidad	NO	NO	Peso > 120kg usar otro anticoagulante	NO
Contraindicación	En combinación con Cobicistat, Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, ritonavir (Revisar interacciones farmacológicas)		Interacciones farmacológicas importantes, verificar previo a su uso	Hipersensibilidad a los AINES

□Datos limitados respaldan su uso como único agente inicial.
¶Recomendación realizadas a pacientes con dosis de anticoagulación, dosis profiláctica en ETEV no se dispone de datos.

Los riesgos de la colocación de un filtro de vena cava son inaceptablemente altos en relación con el riesgo de ETEV en esta población, por lo que no se recomienda su uso.

No se menciona los anticoagulantes en investigación como inhibidores del factor XI o XIa.

Otras cirugías ortopédicas con riesgo de ETEV similar a la cirugía ortopédica mayor.

Reconstrucción o reimplante con colgajo libre: Tiene indicación de tromboprofilaxis farmacológica, una de las preocupaciones de esta terapéutica es el rechazo del colgajo, sin embargo, ningún estudio prospectivo ha evaluado el beneficio o daño potencial para la supervivencia del colgajo de la anticoagulación (ya sea profiláctica o terapéutica). De hecho, un estudio encontró que sólo la heparina subcutánea, administrada en dosis profiláctica, mostró un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia de la

Opciones de segunda línea

	HNF	Warfarina	Fondaparinux
Dosis	5000 uds SUBQ cada 12 horas o cada 8 horas	5 mg VO OD	2,5mg SUBQ OD
Tiempo de inicio	Iniciar 12 h antes o 12 h posterior a procedimiento una vez comprobada hemostasia	Iniciar 12 a 24 horas posterior a la intervención*	De 1 a 4 horas posterior a la cirugía
Ajuste por función renal	NO	NO, guiar dosis por INR y mantener rango en 2 a 3, es probable que CrCl < 60 ml/min requiera dosis más baja	CrCl 30 a <50 ml/minuto Cuando se utiliza para tromboprofilaxis, algunos expertos recomiendan una reducción de la dosis del 50%.¥
Ajuste hepático	Usar con precaución	NO, usar con precaución	Úselo con precaución; vigile de cerca para detectar signos de sangrado.
Adulto mayor	Los pacientes >60 años pueden tener niveles séricos y respuesta clínica más altos (aPTT más prolongados) en comparación con pacientes más jóvenes que reciben dosis similares. Es posible que se requieran dosis más bajas.	Los pacientes >60 años tienden a requerir dosis más bajas para producir un nivel terapéutico de anticoagulación (debido a cambios en el patrón	NO
Obesidad	Clase 1, 2 y 3 5000 uds SUBQ cada 8 horas. IMC ≥ a 50 kg/m2 es razonable 7500 uds SUBQ cada 8 horas	NO	IMC ≥40 kg/m 2 5 mg SUBQ OD
Contraindicación	TIH	Interacción farmacológica importante, revisar previo a su uso	Peso corporal <50 kg

* Se recomienda iniciar con una dosis más baja de 2mg diarios, el INR objetivo es de 2 – 3, óptimo 2.5, se debe realizar controles paraclínicos cada 48 horas hasta que estén en rango objetivo dos controles consecutivos, posteriormente el control es semanal, hasta su suspensión, si no dispone de un entrono donde se puedan realizar control de INR o no se logra rango y estabilidad del mismo considere el uso de otro agente.
¥ Datos limitados sugieren que se puede considerar el uso de una dosis diaria de 1,5 mg para tromboprofilaxis en pacientes con un CrCl de 20 a 50 ml/minuto

transferencia libre de tejido en comparación con agentes antitrombóticos como el dextrano y la aspirina.

Para la reconstrucción micro vascular de la extremidad inferior se inicia aspirina 325 mg VO OD, y se continúa (se haya iniciado previo o no) durante dos semanas, período en el que se forma nueva íntima vascular en el sitio anastomótico. Si la inmovilidad prolongada es una preocupación después de la operación, se puede administrar al paciente HBPM durante 30 días o hasta que comience la deambulación/rehabilitación. La anticoagulación profiláctica tiene como objetivo la prevención de ETEV y no por motivos relacionados con el colgajo. Se puede utilizar un anticoagulante oral apixabán en lugar de HBPM en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que no pueden administrarse o no desean recibir inyecciones subcutáneas.

Prevención de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con traumatismo mayor.

El enfoque terapéutico es similar a los pacientes descrito anteriormente, donde se debe estimar el riesgo de trombosis, frente al riesgo de sangrado, e indicar cuando la tromboprofilaxis farmacológica genera mayor beneficio, o una vez la contraindicación esté resuelta o controlada, recordar que estos pacientes pueden tener inmovilización prolongada. Mencionaremos algunas situaciones especiales:

Lesión en la pelvis o en las extremidades:

Los pacientes con fractura pélvica o lesiones graves en las extremidades (es decir, fracturas múltiples, fracturas asociadas con lesiones nerviosas o vasculares), en particular lesiones en las extremidades inferiores, tienen un alto riesgo de sufrir ETEV. Los pacientes deben recibir profilaxis mecánica de inicio de ser posible (paciente con lesión de ambas extremidades considere uso de bomba venosa de pie antes que ninguna tromboprofilaxis) y farmacológica para el ETEV tan pronto como sea posible.

Lesión de órganos sólidos:

Como ocurre con todos los pacientes traumatizados, la profilaxis farmacológica temprana se considera un objetivo en el tratamiento incluso entre aquellos con lesión de órganos sólidos, se recomienda su inicio temprano dentro de las 48 horas, iniciando típicamente el tratamiento cuando la hemoglobina se haya estabilizado o con cambios mínimos durante un período de 24 horas. La tromboprofilaxis farmacológica puede estar contraindicada cuando el riesgo de presentar sangrado mayor es alto.

Prevención de enfermedad tromembolica venosa en pacientes con cirugía ortopédica no mayor

Esta población está menos estudiada, sin embargo, el riesgo de ETEV es mucho menor que aquellos sometidos a cirugías ortopédicas mayores.

Tipo de cirugía ortopédica no mayor.

Los procedimientos ortopédicos de extremidades no mayores son un grupo heterogéneo que incluye lo siguiente:

- Reparación de fracturas de huesos largos por encima de la rodilla (p. ej., fémur, meseta tibial) y fracturas por debajo de la rodilla (p. ej., tibia, peroné, tibia-peroné) que no afectan a la articulación de la cadera o la rodilla y reparación de lesiones de tejidos blandos (que pueden o no ocurrir en asociación con fracturas de huesos largos), como roturas del cuádriceps y del tendón rotuliano.
- Artroscopia o cirugía artroscópica de rodilla y cadera.
- Cirugía de huesos, articulaciones o tejidos blandos del tobillo/pie (p. ej., artroscopia de tobillo, fractura de hueso del carpo o tarso, fusión, artrodesis, amputación, reparación de hallux valgus, reparación del tendón de Aquiles).
- Cirugía de hombro/codo/muñeca/mano (p. ej., cirugía por fractura y no relacionada con fractura o artroscopia del hombro, reparación del manguito rotador; cirugía por fractura del húmero, radio o cúbito; reparación de fractura de codo o muñeca; y hueso del carpo fractura o liberación del túnel carpiano, reparación digital).

Evaluación del riesgo de trombosis:

En este tipo de cirugías el riesgo inicial de ETEV es bajo <2% posterior a los 3 meses después de la intervención, no se ha validado el sistema de puntuación de Caprini para evaluar el riesgo inicial de ETEV por lo que no se recomienda su uso.

Se debe considerar los factores específicos del paciente que aumenta el riesgo de ETEV descrito anteriormente, también se debe evaluar los factores relacionados con el procedimiento que pueden aumentar el riesgo de ETEV. Estos incluyen lo siguiente:

- La extensión y duración de la cirugía (cuanto mayor sea la extensión y duración, mayor será el riesgo).
- Uso extendido de torniquete intraoperatorio (aunque esto es controvertido).
- El tipo de anestesia (la anestesia general tiene mayor riesgo en comparación con la anestesia local).
- Inmovilización y yeso en el posoperatorio (la inmovilización y el yeso aumentan el riesgo).
- Las cirugías en las cuales se han descrito riesgo mayor al 2% de ETEV dentro de los 3 meses posterior al procedimiento son fractura de fémur, fracturas alrededor de la rodilla y reparación del tendón de Aquiles por lo que su enfoque puede ser distinto.

Riesgo de hemorragia:

En aquellos pacientes donde se justifica la tromboprofilaxis farmacológica,

obtenemos una historia completa y paraclínicos necesarios para evaluar el riesgo de hemorragia mayor. El riesgo inicial en pacientes sin traumatismos es bajo y aproximadamente <2%, pero debemos considerar factores de riesgo adicionales específicos del paciente y relacionados con el procedimiento. Los factores específicos del paciente que aumentan el riesgo de hemorragia son todas aquellas contraindicaciones para la tromboprofilaxis farmacológica ya descritas o afecciones en las que la hemorragia es potencialmente catastrófica. Los expertos consideran que la cirugía abierta de hombro (p. ej., artroplastia total de hombro) y algunas cirugías de pie (p. ej., cirugía del tendón de Aquiles) tienen un mayor riesgo de sangrado (2 a 4%), mientras que otros procedimientos como la artroscopia y las cirugías de la mano (por ejemplo, liberación del túnel carpiano) tienen un menor riesgo de hemorragia (<2%).

Procedimientos de las extremidades inferiores

Fractura aislada de huesos largos por encima y por debajo de la rodilla o lesión de tejidos blandos en las que se prefiere tromboprofilaxis farmacológica en lugar de ninguna tromboprofilaxis siempre y cuando el riesgo de hemorragia es aceptablemente bajo son:

1. Reaparición de fractura de fémur o aquellas que afectan directamente la cadera (fractura del cuello femoral, fractura intertrocantérea, fractura subtrocantérea)
2. Reparación de fracturas de huesos por debajo de la rodilla y cercana a la articulación de la rodilla como fémur distal, meseta tibial, fractura rotuliana, los procedimientos de realineación como la osteotomía tibial, fractura tibia proximal, peroné proximal, tibia-peroné.
3. Cirugía que requiera en el post operatorio inmovilización prolongada o yeso, ya sea por el tipo de intervención o por complicación durante el procedimiento.
4. Para todos los demás pacientes, se prefiere deambulación temprana y frecuente en lugar de tromboprofilaxis farmacológica, a menos que estén presentes factores específicos relacionados con condición médica que coloquen al individuo en alto riesgo de TEV (Por ejemplo, TEV previo).

Cuando se elige la tromboprofilaxis, se recomienda de inicio HBPM o Rivaroxaban. Sin embargo, se desconoce cuál es el agente óptimo y la práctica varía ampliamente. La aspirina se administra con frecuencia en esta población, particularmente en individuos con bajo riesgo trombótico que aún no soportan peso, aunque los datos que comparan la aspirina con otros enfoques son indirectos y las dosis varían ampliamente (p. ej., 81 mg/día a 325 mg/día). La profilaxis generalmente se administra durante el período de inmovilización o yeso y se suspende a recuperar la movilidad.

Cirugía artroscópica de cadera o rodilla:

Es razonable la tromboprofilaxis farmacológica para pacientes con factores

de riesgo adicionales específicos del paciente (ejemplo edad avanzada, TVP previa, medicamentos anticonceptivos o protrombótico) o factores de riesgo específicos del procedimiento para ETEV (ejemplo cirugía prolongada >1,5 horas), siempre que el riesgo de hemorragia sea bajo. No se recomienda en pacientes sometidos a cirugía artroscópica de rodilla, que se realiza en gran medida de formas ambulatorias, jóvenes y sanos, en estos pacientes la indicación es deambulación temprana. El anticoagulante de elección a dosis profiláctica es HBPM, aunque en pacientes con riesgo trombótico bajo que aun no soportan peso se puede usar aspirina 81mg VO OD hasta que puedan soportar peso.

.

Cirugía de pie y tobillo: La cirugía de pie y tobillo incluye una amplia gama de cirugía de huesos, articulaciones o tejidos blandos del tobillo/pie (p. ej., artroscopia de tobillo, fractura del tarso, fusión, amputación, reparación de hallux valgus, reparación del tendón de Aquiles).

No se administra de forma rutinaria tromboprofilaxis farmacológica en pacientes sometidos a cirugía de pie y tobillo dada la incidencia generalmente baja de ETEV (es decir, <1%). Sin embargo, recomendamos un enfoque individualizado que reserve la profilaxis para aquellos que se consideran con alto riesgo de ETEV, siempre que el riesgo de hemorragia sea bajo. Por ejemplo, consideramos que la profilaxis farmacológica es razonable en aquellos con factores de riesgo específicos del procedimiento (ejemplo descrito anteriormente reparación del tendón de Aquiles porque se espera una inmovilización prolongada, también la cirugía por artropatía neuropática [es decir, pie de Charcot]) o factores de riesgo específicos del paciente para ETEV ampliamente descrito anteriormente. Cuando está indicada la profilaxis farmacológica, preferimos la HBPM y se continua hasta que el paciente tenga movilidad.

Procedimientos de las extremidades superiores

Esto incluye a los pacientes sometidos a cirugía de hombro/codo/muñeca/mano, como cirugía por fractura y no relacionada con fractura o artroscopia del hombro, reparación del manguito rotador; cirugía de fractura del húmero, radio o cúbito; reparación de fracturas alrededor del codo o la muñeca; y fractura de hueso carpiano o liberación del túnel carpiano, reparación de tendón o nervio digital tienen un riesgo de ETEV bajo y cuando se produce una trombosis venosa profunda (TVP), a menudo se relaciona con la extremidad superior operada en lugar de afectar la extremidad inferior. Sin embargo, no administramos de forma rutinaria tromboprofilaxis farmacológica en esta población. Es necesario un enfoque individualizado que reserve la profilaxis para aquellos que se consideran con alto riesgo de ETEV (p. ej., procedimiento de alto riesgo como fractura de húmero, inmovilización prolongada anticipada; factores específicos del paciente como ETEV previo, trastorno trombofílico, entre otros ya descritos, siempre que el riesgo de hemorragia sea bajo. De elección se prefiere las HBPM, aunque la aspirina es ampliamente usada en esta población e incluso se administra independiente de su riesgo.

Los factores relacionados con el procedimiento que justifica tromboprofilaxis farmacológica incluyen fractura de húmero proximal, tiempo operatorio prolongado (más de 90 minutos) y cirugía de revisión.

Papel de tromboprofilaxis mecánica:

Puede tener una función en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos no mayores de las extremidades inferiores o superiores que se consideran de alto riesgo de ETEV pero que también tienen un alto riesgo de hemorragia o en quienes los anticoagulantes están contraindicados. Cuando se utilizan, los dispositivos mecánicos (es decir, dispositivos de compresión secuencial) se colocan en una (si la extremidad afectada tiene una contraindicación) o en ambas extremidades inferiores, incluso para procedimientos en las extremidades superiores.

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos

La asociación entre enfermedad tromboembólica venosa y cáncer es conocida, fue observada por Armond Trousseau a mediados del siglo XIX (Trousseau murió de cáncer gástrico en 1867), entre los factores se encuentra el estado de hipercoagulabilidad asociado al cáncer puede presentarse clínicamente como tromboembolia venosa (TEV), tromboembolia arterial, trombosis micro circulatoria o tromboflebitis superficial. El tipo cáncer especialmente el de páncreas, gástrico, cerebral y de ovario, se asocian con una incidencia particularmente alta de trombosis. Las complicaciones trombóticas suelen presentarse en estrecha relación temporal con el diagnóstico de cáncer,

	ENOXAPARINA	DALTEPARINA	TINZAPARINA
Dosis	40mg SUBQ OD	5000 ud SUBQ OD	75 unidades anti-Xa/kg SUBQ OD
Inicio	12h antes y posterior a intervención	12h antes y posterior a intervención	12h antes y posterior a intervención
Ajuste por función renal	< 30 ml/min/1,73mts2: 20 0 30mg SUBQ OD** Puede ser necesario monitorizar niveles de anti factor Xa	CrCl <30 ml/minuto: no es necesario ajustar la dosis *> 10 días monitorizar niveles de anti factor Xa	Hay datos limitados disponibles en pacientes con CrCl <20 ml/minuto.
Ajuste por edad	NO*	NO	Contraindicado mayor de 70 años y ERC
Obesidad	Clase 3 (IMC ≥ 40 kg/m 2) 40 SUBQ BID. IMC ≥ 50 kg/m 2 60 SUBQ BID o 0,5mg&kg SUBQ BID. Guiarse por niveles de anti Factor Xa puede ser útil	IMC clase 3 7500 uds SUBQ OD > 180kg monitorizar anti factor Xa	IMC ≥40 kg/m ^{2} : aumentar la dosis estándar de profilaxis en un 30%
Contraindicación	TIH en los últimos 100 días Sangrado mayor	No recomendable en paciente que requiera tromboprofilaxis prolongada	

** Preferir otro agente, nivel de anti factor Xa, máximo de 0,2 a 0,4 u/mL o mínimo de 0,1 a 0,2 u/mL

	Rivaroxabán	Apixabán
Dosis	10mg VO OD	2,5mg VO BID
Inicio	> 6 – 10h posterior a intervención y comprobada hemostasia	> 12 a 24 horas posterior a intervención
Ajuste por función renal	15 – 30 ml/min/11,73mts2 EVITAR SU USO	NO
Ajuste por edad	NO	NO HAY DATOS
Obesidad	NO	NO
Contraindicación	Enfermedad hepática Child-Pugh B y C Revisar interacciones farmacológicas *	Revisar interacciones farmacológicas *

pero también pueden preceder al diagnóstico en meses. Otros factores, incluida la terapia contra el cáncer, la edad del paciente y las comorbilidades, influyen en el riesgo trombótico en pacientes con cáncer.

En cualquier paciente sometido a cirugía general mayor en el cual el riesgo de ETEV es moderado a alto, en quien se estima riesgo de hemorragia es bajo o moderado pero se puede aceptar el riesgo de sangrado por prevalecer el riesgo de trombosis y sus consecuencias los anticoagulantes de elección son HBPM, HNF, Fondaparinux, los ACODs son opciones en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor (Rivaroxabán, Apixabán) La elección entre estos agentes depende del tipo de cirugía, costo, disponibilidad y otros factores específicos del paciente. No se requiere tromboprofilaxis si serán sometidos a intervenciones menores (Excepto aquellos que por causas médicas lo requieran) en este último caso en ciertas intervenciones es necesario su

Puntuación de Khorana	
Factor de riesgo	Puntos
Sitio del tumor primario	
Riesgo muy alto (estómago, páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vesical, testicular)	1
Todos los demás sitios	0
Recuento de plaquetas antes de la quimioterapia ≥350 000/microL	1
Nivel de hemoglobina <10 g/dL o uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis	1
Leucocitos previos a la quimioterapia >11 000/microL	1
IMC ≥ 35 kg/m ^{2}	1

Incidencia de ETEV según la puntuación de Khorana
Cero es igual a bajo riesgo
Uno a dos riesgos intermedio
Mayor o igual a 3 alto riesgo

suspensión de acuerdo a las vidas medias del fármaco que en general son 12 horas previo al procedimiento y reanudar tan pronto sea seguro (si la indicación fue una causa médica, como tipo de quimioterapia a recibir o pacientes con mieloma múltiple).

Dosis habituales en pacientes quirúrgicos (Dosificación post operatoria)
HBPM:
Enoxaparina: 40mg SUBQ OD comenzando de 12 a 24h posterior a procedimiento.

Nadroparina: 3800 ud anti Xa SC OD iniciado de 12 a 24h posterior a procedimiento.

Tinzaparina: 3500 ud anti Xa SC OD iniciado de 12 a 24h posterior a procedimiento.

Deltaparina: 5000 ud SC iniciado de 12 a 24h posterior a procedimiento.

Heparina no fraccionada: 5000 uds cada 8 a 12 horas a partir de 6 a 24 horas posterior al procedimiento.

Fondaparinux: 2.5mg SUBQ una vez al día comenzando entre 12 y 24 horas después de la operación.

La dosificación preoperatoria puede ser apropiada en entornos seleccionados, siempre y cuando no exista preocupación por el sangrado con la anticoagulación como pacientes sometidos a neurocirugías o que vayan a recibir anestesia neuroaxial.

Para evaluar los factores de riesgo de hemorragia en estos pacientes nos podemos guiar de las guías del ACCP:

Factores generales que contraindican la utilización de anticoagulantes:

- Sangrado activo (no incluye menstruación, epistaxis)
- Hemorragia mayor por antecedente
- Trombocitopenia
- Ictus reciente (menos de 3 meses)
- Insuficiencia renal o hepática grave
- Trastornos de la coagulación conocidos y que no estén tratando
- Hemorragia intracraneal por antecedente
- HTA severa no controlada
- Punción lumbar, anestesia espinal o epidural
- Uso previo y reciente de anticoagulante, anti plaquetarios o trombolíticos

Factores que aumentan el riesgo de hemorragia que dependen del procedimiento:

- Cirugía abdominal: Hemoglobina <13g/dL; cáncer y cirugía complicada, es decir, aquella que requiere dos o más procedimiento, disección difícil o más de una anastomosis.
- Resección hepática: Depende del número de segmentos involucrados, si amerita resección extra hepática concomitante, hepatocarcinoma, curse con trombocitopenia o anemia.
- Pancreatoduodenectomía: Por sepsis, fuga pancreática o sangrado centinela.
- Cirugía torácica: Resección extendida o Neumonectomía
- Cirugía cardiaca: Uso de Aspirina dentro de los 7 días, uso de clopidogrel dentro de los 3 días previo a intervención, cirugía urgente, colocación de 5 o más Bypass, mayor duración de circulación extracorpórea, edad avanzada, sobrepeso.
- Procedimiento donde la hemorragia se considera un evento grave: Cirugía ocular, craneotomía, Cirugía espinal, Trauma espinal, procedimiento que amerite reconstrucción o implantación de colgajo libre (Estos últimos descritos anteriormente, debido a que se debe evaluar el riesgo de trombosis posterior).

REFERENCIAS

1. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. Blood Adv 2019; 3:3898.
2. Azoury SC. Flap reconstruction of the lower extremity. In: UpToDate, Bulger E (Ed) In UpToDate, Mandel J (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesses on February 29, 2024).
3. Bauer K. Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cáncer. In: UpToDate, Leung L (Ed) In UpToDate, Mandel J (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesses on February 27, 2024).
4. Benjamin E. Venous thromboembolism risk and prevention in the severely injured trauma patient. In: UpToDate, Bulger E (Ed) In UpToDate, Mandel J (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesses on January 10, 2024).
5. Chiasakul T. Cancer-associated hypercoagulable state: Causes and mechanisms. In UpToDate, Bauer K (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesses on February 17, 2024).
6. Douketis JD. Prevention of venous thromboembolic disease in adult nonorthopedic surgical patients. In: UpToDate, Mandel J (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesses on December 22, 2023).
7. Douketis JD. Prevention of venous thromboembolism in adults undergoing hip fracture repair or hip or knee replacement. In: UpToDate, Mandel J (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesses on February 25, 2024).
8. Douketis JD. Prevention of venous thromboembolism (VTE) in adults undergoing non-major extremity orthopedic surgery. In: UpToDate, Mandel J (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesses on February 20, 2024).
9. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e278S.
10. Hamad G. Bariatric surgery: Postoperative and long-term management. In: UpToDate, Jones D (ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesses on January 15, 2024).
11. Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S. Z., Nelson, M. E., Wells, P. S., Gould, M. K., Dentali, F., Crowther, M., & Kahn, S. R. (2012). Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and

Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 141(2 Suppl), e419S–e496S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2301

12. National Guideline Centre (UK). Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Mar. (NICE Guideline, No. 89.) Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493720/
13. Thompson BT. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. In UpToDate, , Mandel J (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesses on December 19, 2023).

TROMBOPROFILAXIS DURANTE EL EMBARAZO

Virginia Salazar

Introducción

La enfermedad tromboembolica venosa (ETEV) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad durante el embarazo y el período postnatal. La trombosis venosa profunda (TVP) representa la mayoría de los eventos trombóticos asociados al embarazo (75-80%) pero la embolia pulmonar (EP), suele ser el de mayor preocupación ya que causa la mayor morbimortalidad relacionada a la ETEV y contribuye al 10-15% de las muertes maternas asociadas al embarazo en los países desarrollados.

La ETEV complica aproximadamente 1,2 de cada 1000 partos. El riesgo de ETEV se extiende a lo largo de todos los trimestres del embarazo, aunque parecer ser mayor en el 3er trimestre . Sin embargo, debido a que el período postnatal es mucho más corto que el período antenatal, el riesgo diario de ETEV es más elevado en postnatal. El más largo período antenatal tiene una tasa de incidencia más baja (6.5 ETEV / 10,000 personas año) que las 12 semanas del postnatal (22.9 ETEV/10,000 personas año) y cuando se comparan con controles no embarazadas de similiar edad, el riesgo diario de ETEV es 3-10 veces más durante el embarazo y 12-35 veces mayor en puerperio. El riesgo aumentado de ETEV puede extenderse hasta por 12 semanas del postnatal, pero es más probable desarrollar TVP y EP durante las primeras 6 semanas.

Por otra parte, la mujer que desarrolla TVP asociada al embarazo tiene riesgo sustancial de síndrome postrombótico, el cual se asocia con reducción futura de la calidad de vida de la madre.

Cambios hemostáticos durante el embarazo

El embarazo es una de las condiciones de hipercoagulabilidad más comunes en la población general. Los mecanismos involucrados en el riesgo aumentado de ETEV relacionado al embarazo incluyen estasis venoso, compresión venosa pélvica por el útero grávido, compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha (anatomía de May-Thurner) y cambios en la vía pro y anticoagulante así como fibrinolítica. Dentro de los cambios hemostáticos adaptativos que ocurren en el embarazo están: el aumento del nivel de los factores de coagulación V, VII, VIII, X, XII, fibrinógeno y factor de Von Willebrand; disminución del nivel libre y actividad de la proteína S y resistencia adquirida para activar la proteína C. La actividad fibrinolítica declina durante el embarazo por aumento en la producción del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y 2 (PAI-1, PAI-2). Estos cambios en el sistema de coagulación y fibrinolítico durante el embarazo ocurren para reducir la pérdida sanguínea intraparto pero al mismo tiempo, aumenta el riesgo de trombosis. Por todo esto, se hace evidente que el estado de hipercoagulable, el estasis venoso y el daño vascular, crea un entorno altamente trombogénico aún

durante el embarazo normal, no complicado.

Factores de riesgo para ETEV en el embarazo

La incidencia de ETEV varía de acuerdo a los diferentes grupos de población y los factores de riesgo. La incidencia de ETEV es más alta en embarazadas con historia o antecedente de trombosis y de trombofilia, aquellas sometidas a técnicas de reproducción asistida y con comorbilidades médicas como diabetes e hipertensión. Además existen disparidades étnicas y raciales, siendo las mujeres afroamericanas las que tiene mayor riesgo al compararlas con las blancas caucásicas.

El más importante factor de riesgo individual de ETEV en el embarazo es la historia personal de trombosis. El riesgo de ETEV recurrente durante el embarazo está incrementado en 3 a 4 veces (riesgo relativo 3.5; 95% CI, 1.6–7.8) y aproximadamente 15–25% de todos los casos de ETEV en el embarazo son eventos recurrentes. El riesgo de ETEV recurrente varía ampliamente y parece ser más elevado en aquellas con ETEV no provocado o asociado a hormonas (embarazo/estrógenos) donde el riesgo, en ausencia de tromboprofilaxis, es de 2-6% para algunos estudios.

Otro factor de riesgo individual de ETEV es la presencia de trombofilia. La magnitud del riesgo depende del tipo de trombofilia y de la presencia o no de historia familiar de ETEV. La trombofilia está presente en el 20-50% de las mujeres que experimentan algún ETEV durante el embarazo y el período postnatal. Tanto las trombofilias hereditarias como adquiridas son condiciones que aumentan el riesgo de trombosis en el embarazo. El factor V Leiden (FVL), la más común trombofilia hereditaria en población caucásica, tiene una prevalencia aproximada de 5% al igual que la mutación del gen de la protrombina G20210A (gPT), cuya ocurrencia es del 2-5%. El síndrome antifosfolípido (SAF) es la principal trombofilia adquirida asociada al embarazo, se encuentra en el 3-5% de la población, se asocia a trombosis venosa/ arterial en una relación 2:1 y la trombosis tiende a ser recurrente. Más de la mitad de los eventos trombóticos en los pacientes con SAF se relacionan al embarazo y al uso de anticonceptivos orales combinadas (ACO). En pacientes con trombofilias combinadas el riesgo estimado de TEV antenatal es de 2,82%.

Identificar a la mujer con trombofilia es de gran importancia ya que nos permite tomar decisiones sobre la anticoagulación profiláctica durante el embarazo y el período postnatal. Las pacientes con historia personal o familiar de ETEV o una fuerte historia familiar de trombofilia, deben ser estudiadas en búsqueda de trombofilias hereditarias antes o temprano en el embarazo. Las mujeres con historia de pérdida del embarazo recurrente o muerte fetal son candidatas para despistaje de SAF.

En la tabla 1 se puede observar las trombofilias hereditarias con mayor riesgo de ETEV durante el embarazo y puerperio.

Tabla 1: Riesgo de ETEV en el embarazo según la trombofilia hereditaria

	Prevalencia en población general (%)	Riesgo de ETEV en embarazo (sin historia TEV) %	Riesgo de ETEV en embarazo (con TEV previo) %
FVL heterocigoto	2 a 7%	0,5-3,1	10
FVL homocigoto	Menos 1	2,2-14	17
Mutación gPT heterocigoto	1 a 2%	0,4-2,6	Más 10
Mutación gPT homocigoto	rara	2 - 4	Más 17
FVL + mutación gPT heterocigota	0, 1 %	4-8,2	Más 20
Déficit antitrombina	0,02	0,2-11,6	40
Déficit proteína C	0,2-0,4	0,1-1,7	4 - 17
Déficit proteína S	0,1-0,7	0,3-6,6	0-22

FVL: factor V Leiden gPT: gen protrombina 20210A ETEV: evento Tromboembólico venoso

En la actualidad es importante destacar las pacientes que logran el embarazo por técnica de reproducción asistida (TRA), ya que está asociado con riesgo aumentado de ETEV. Aunque la incidencia absoluta de ETEV durante la TRA parecer ser baja, menos del 1%; el síndrome de hiperestimulación ovárica severa que puede desencadenarse, tiene un riesgo de ETEV mucho mayor 2,5-6,6% por lo que se ha considerado la profilaxis antitrombótica en éstos casos.

Algunos otros factores de riesgo clínicos incrementan el riesgo antenatal y postnatal de trombosis, por encima del riesgo de la población general. Sin embargo, la mayoría de ellos tienen un efecto modesto <1%. (ver tabla 2). La manera cómo la combinación de éstos factores afecta el riesgo de ETEV no ha sido bien estudiado y no es claro si los riesgos son aditivos o multiplicativos. A pesar de ello, en la actualidad existe un buen número de modelos predictivos para evaluar el riesgo de ETEV en el embarazo y puerperio, que aún no han logrado la validación adecuada y tienen limitada habilidad para detectar aquellos en riesgo de ETEV.

Anticoagulación profiláctica durante el embarazo

El tratamiento preventivo con anticoagulación a baja dosis (tromboprofilaxis) tiene el potencial de reducir el riesgo de ETEV en el embarazo y en el periodo postnatal y varias guias internacionales recomiendan dirigirla a las embarazadas o puérperas consideradas con alto riesgo de ETEV. Sin embargo estas guías o consensos varían sustancialmente con relación al umbral de riesgo (basado en ciertos factores de riesgo) así como el momento, dosis y duración de la tromboprofilaxis farmacológica.

a. Heparinas

Las heparinas no cruzan la placenta y se consideran seguras durante el embarazo. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es generalmente

Tabla 2: Factores de riesgo para tromboembolia venosa durante el embarazo

IMC: Indice de masa corporal EII: enfermedad inflamatoria intestinal TEV: tromboembolismo venoso

preferida sobre la heparina no fraccionada (HNF) para la prevención y tratamiento de primera linea en el ETEV durante el embarazo. Las ventajas de la HBPM incluyen mayor biodisponibilidad, más largo efecto anticoagulante por tener mayor vida media y menor tasa de efectos adversos: con menos episodios de sangrado, menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y menor pérdida de densidad mineral ósea. La HNF se recomienda principalmente en pacientes con falla renal (clearance de creatinina menor 30ml/min) y debe ser considerada en pacientes que puedan tener pobre absorción subcutánea (anasarca u obesidad severa).

La tabla 3 muestra el regimen de dosis pre-especificadas de heparina profiláctica standard recomendada para embarazadas en riesgo de ETEV. La guía ASH recomienda que las embarazadas que requieran tromboprofilaxis, se indique dosis profiláctica standard de HBPM en el período antenatal mientras que tanto dosis profiláctica standard como dosis intermedia se puede indicar en postnatal.

Tabla 3. Dosis profiláctica con heparina durante el embarazo

Regimen de anticoagulación	Dosis
Heparina de bajo peso molecular HBPM dosis profiláctica	Enoxaparina 40 mg SC día Dalteparina 5000 ud SC día Tinzaparina 4500 ud SC día Nadroparina 2850 ud SC día
Heparina de bajo peso molecular HBPM dosis intermedia	Enoxaparina 40 mg SC c/12 h Dalteparina 5000 ud SC c/12 h
Heparina no fraccionada	5000-7500 ud SC cada 12 h 1er trimestre 7500-10.000 ud SC cada 12 h 2do trimestre 10.000 ud SC cada 12 h 3er trimestre a menos que el TPT se eleve
HNF dosis profiláctica	
Postparto	Dosis profiláctica durante 6-8 semanas. El uso de Warfarina pueden considerarse, mantener INR 2-3

Contraindicación o precaución del uso de heparina en la embarazada

1. Desorden hemorrágico conocido (hemofilia, coagulopatia, enfermedad Von Willebrand)
2. Sangrado activo antenatal o postnatal
3. Riesgo de sangrado mayor (placenta previa)
4. Trombocitopenia (contaje plaquetas < 75.000/mm3)
5. Ictus agudo (en las 4 semanas previas)
6. Enfermedad renal severa (Tasa de filtrado glomerular <30ml/min)
7. Enfermedad hepática severa (tiempo de protrombina prolongado o várices esofágicas)
8. Hipertensión no controlada (Tensión arterial > 200/120 mmHg)

b. Warfarina Es un antagonista de la vitamina K (AVK) comunmente utilizado como terapia anticoagulante prolongada fuera del embarazo, que esta asociado a teratogenicidad, perdida de embarazo, sangrado fetal y deficit del neurodesarrollo fetal cuando se administra durante el embarazo, por este motivo, las mujeres que reciben AVK al embarazarse, deben ser cambiadas a HBPM. La embriopatía por Warfarina se relaciona con la exposición durante el 1er trimestre de gestación entre las 6-12 semanas y se caracteriza por hipoplasia del cartílago nasal, displasia punctata de epifisis de huesos largos, hemorragia intracraneal y secuelas neurológicas en el feto. Así mismo el riesgo de hemorragia fetal es mayor cuando el fármaco es administrado en 3er trimestre, alrededor del parto. Aunque los AVK raramente son prescritos durante el embarazo, todavía son considerados en las mujeres portadoras de válvulas mecánicas cardíacas debido al alto riesgo de eventos trombóticos a pesar del uso de terapia anticoagulante con heparina. En éstos casos

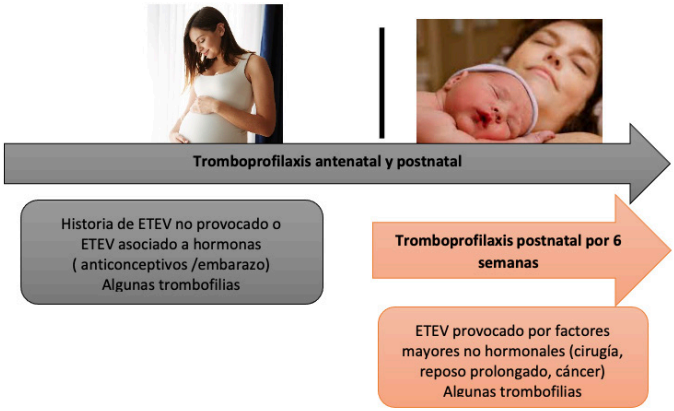
particulares el regimen recomendando, previa información de la madre sobre los riesgos y beneficios de la terapia, incluye la indicación de heparina (HNF o HBPM) hasta la semana 13 de gestación, continuar con warfarina hasta cerca del parto cuando nuevamente es sustituida por heparina.

c. Anticoagulantes orales directos
Los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) y los inhibidores anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban) deben evitarse durante el embarazo y la lactancia debido a que existen datos insuficientes para evaluar su seguridad en la embarazada, feto y neonato.

d. Filtro de vena cava inferior.
Se recomiendan en embarazadas con riesgo de ETEV recurrente a pesar del uso de terapia anticoagulante, así como en pacientes con TVP ilíaca en el período periparto

Recomendaciones de profilaxis antitrombótica en embarazadas según la Sociedad Americana de Hematotología (ASH) (Ver gráfico 1, Tabla 4 y 5)

Gráfico 1: Indicación de tromboprofilaxis con HBPM en embarazadas con antecedente de tromboembolismo venoso


Tromboprofilaxis antenatal y postnatal
Historia de ETEV no provocado o ETEV asociado a hormonas (anticonceptivos /embarazo) Algunas trombofilias
Tromboprofilaxis postnatal por 6 semanas
ETEV provocado por factores mayores no hormonales (cirugía, reposo prolongado, cáncer) Algunas trombofilias

Las pacientes con trombofilia de bajo riesgo de ETEV o con 4 o menos factores de riesgo clínicos (no incluído historia de trombosis o trombofilia) en quienes no está indicada la tromboprofilaxis con heparina, deben recibir vigilancia clínica, recomendar uso de dispositivos de compresión neumática durante la cesárea y movilizacion precoz.

Terapia anticoagulante alrededor del momento del parto/cesárea

La Sociedad de Anestesia Obstétrica y Perinatología ha publicado directrices de consenso que abordan la tromboprofilaxis y las consideraciones

Tabla 4: Indicaciones del uso de tromboprofilaxis con heparina en el período ante y postnatal en embarazadas con antecedentes de trombofilia hereditaria.

	TROMBOPROFILAXIS HBPM	
	Antenatal	Postnatal x 6 sem
FVL o mutación gPT heterocigoto independiente HF/TEV	No	No
Déficit Proteína C sin HF/TEV	No	No
Déficit Proteína C + HF/ TEV	No	Si
Déficit Proteína S sin HF/TEV	No	No
Déficit Proteína S + HF/TEV	No	Si
Trombofilias combinadas independiente HF/TEV	Si	Si
FVL homocigoto independiente HF/TEV	Si	Si
Mutación gPT homocigoto sin HF/TEV	No	Si
Mutación gPT homocigoto + HF/TEV	Si	Si
Déficit AT sin HF/TEV	No	No
Déficit AT + HF/ TEV	Si	Si

FVL: factor V Leiden gPT: gen protrombina 20210A AT: Antitrombina HF: historia familiar TEV: tromboembolismo venoso

Tabla 5: Indicación de tromboprofilaxis en embarazadas por técnica de reproducción asistida

	Profilaxis antenatal	Profilaxis Postnatal
Técnica de reproducción asistida (TRA)	No	No
TRA + Síndrome de hiperestimulación ovárica severa	Si (3-11 semanas)	-

anestésicas neuroaxiales en la población obstétrica. Para las embarazadas que reciben dosis profilácticas de HBPM, ésta debe descontinuarse 12 horas antes del parto o cesárea y se recomienda esperar 12 horas después del bloqueo neuroaxial y al menos, 4 horas después de la remoción del catéter, para restaurar la profilaxis. En el caso de embarazadas que reciben HNF subcutánea, ésta debe descontinuarse 8-12 horas antes de la anestesia regional y puede restaurarse mínimo después de 1 hora de la remoción del cateter o 4-6 horas después del parto/cesárea.

Durante la lactancia, en madres con indicación de anticoagulación y tromboprofilaxis, distintas guías recomiendan el uso de HNF, HBPM, warfarina, acenocoumarol, fondaparinux o danaparoide como opciones seguras y no recomiendan el uso de anticoagulantes orales directo debido a la muy poca evidencia sobre sus efectos.

REFERENCIAS

1. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011–2013. Obstetrics & Gynecology. 2017;130(2):366–373.
2. Hobohm L, Keller K, Valerio L, et al. Fatality rates and use of systemic thrombolysis in pregnant women with pulmonary embolism. ESC Heart Failure. 2020;7(5):2365–2372
3. Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger M, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv 2018;2(22):3317-59
4. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. Int J Gynaecol Obstet. 2016;132(1):4-10
5. Maugham B, Marin M, Han J, Gibbins K, Brixey A et al. Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. Obstet Gynecol Surv. 2022; 77(7): 433–444
6. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med. 2014;370(14):1307-1315
7. Ewins K, Ní Ainle F.VTE risk assessment in pregnancy. Res Pract Thromb Haemost 2020;4:183–192.
8. Varrias D, Spanos M, Kokkinidis D, Zoumpourlis P, Kalaitzopoulos DR. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. Vasc Health Risk Management 2023:19: 469–484
9. ACOG Practice Bulletin. Thromboembolism in Pregnancy. Obstet Gynecol 2018;132(1):e1-e17
10. Lindqvist P, Dahlbäck B, Marŝál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. Obstet Gynecol. 1999;94(4):595–9.
11. Blondon M, Harrington LB, Righini M, Boehlen F, Bounameaux H, Smith NL. Racial and ethnic differences in the risk of postpartum venous thromboembolism: a population-based, case-control study. J Thromb Haemost. 2014;12(12):2002–2009
12. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. Blood 2002;100:1060–2.
13. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Blood. 2016;128(19):2343-2349
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 197: inherited Thrombophilias in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(1):e18–e34.
15. Nikolaeva MG, Momot AP, Zainulina MS, Yasafova NN, Taranenko IA. Pregnancy complications in G20210A mutation carriers associated with high prothrombin activity. Thromb J. 2021;19(1):41
16. Branch DW. Antiphospholipid antibodies and pregnancy: maternal implications. Semin Perinatol. 1990;14(2):139–146
17. Khare M, Nelson-Piercy C. Acquired thrombophilias and pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(3):491–507
18. Bates SM. Management of pregnant women with thrombophilia or a history of venous thromboembolism. Hematology. 2007;2007(1):143–150.
19. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. Hum Reprod. 2014;29(3):611-617.
20. Villani M, Dentali F, Colaizzo D, et al. Pregnancy-related venous thrombosis: comparison between spontaneous and ART conception in an Italian cohort. BMJ Open. 2015;5(10):e008213.
21. Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, et al. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. Obstet Gynecol. 2014;123(5): 987-996.
22. Sultan AA, West J, Grainge MJ, et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort

study. BMJ. 2016;355:i6253
23. Choy KR, Emmett S, Wong A. Venous thromboembolism prophylaxis in pregnancy: Are we adequately identifying and managing risks? Aust NZ J Obstet Gynaecol 2022; 62: 915–920 RCOG 2015,
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green-top Guideline No. 37b. https://www.rcog.org.uk/ globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf. Published 2015. Accessed July 27, 2021.
25. Sultan AA, Tata LJ, West J et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. Blood 2013; 121: 3953–3961
26. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e691S 736S.
27. Pandor A, Daru J, Hunt B, Rooney G, Hamilton J, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in pregnancy and in the puerperium: a systematic review. BMJ Open 2022;12:e065892.
28. D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on venous thromboembolism. Obstet Gynecol 2016;128:688–98.13
29. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2019.
30. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. Arch Intern Med. 2000;160(2):191-196.
31. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team. Circulation 2015;132:132–42
32. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41:92–128
33. Van Der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2019;380(12):1139–1149
34. Society for Maternal-Fetal Medicine. Thromboembolism prophylaxis for cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2020:811-818
35. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. Members of the SOAP VTE Taskforce. Anesth Analg 2018;126:928–44.

TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Jocyline Nuñez

Introducción

La trombosis venosa profunda es un problema permanente actual a causa de su frecuencia, gravedad e implicaciones socioeconómicas. La enfermedad tromboembólica venosa es una de las complicaciones más antiguas de los pacientes. Ya en 1865 Armand Trousseau demostró dos grandes observaciones: la existencia de trombosis venosas extensas que afectan con más frecuencia a los pacientes con algún proceso neoplásico y la existencia de trombosis venosa como signo neoplásico.

La relación trombosis y cáncer es bien conocida, estudios previos han establecido debidamente que la incidencia anual de enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con cáncer es del 0.5 % en comparación con el 0.1% de la población general. De manera global un 20% de los pacientes oncológicos presentan eventos tromboembólicos durante su enfermedad. Es importante decir que en estos pacientes se presentan una serie de peculiaridades con diferencia en la fisiopatología de la enfermedad, así como factores de riesgos y especialmente el tratamiento.

El manejo de la enfermedad tromboembólica en estos pacientes es mucho más complejo que en los pacientes no oncológicos pues a pesar del tratamiento anticoagulante los pacientes oncológicos tienen un mayor riesgo de presentar recidivas.

En los pacientes con cáncer, el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa asociado a la cirugía es mayor así como su recurrencia.

La asociación entre el cáncer y la trombosis es bidireccional. Por una parte, los pacientes con cáncer presentan mayor riesgo a desarrollar enfermedad tromboembólica y por otra, la activación de la coagulación puede producir o influir en el crecimiento tumoral y su respectiva diseminación. Tanto la quimioterapia y/o tratamiento hormonal pueden alterar el equilibrio hemostático e inducir un estado de hipercoagulabilidad. A pesar de todos los avances en cirugía vascular la profilaxis y tratamiento en estos pacientes constituye un reto debido a la complejidad de las enfermedades.

La enfermedad tromboembólica es una de las complicaciones con más impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

El cáncer es un estado protrombótico adquirido. Los elementos que elevan el riesgo de trombosis pueden ser inherentes al cáncer o por otros factores condicionantes:

a. Propias del paciente (edad, hospitalizaciones recientes, obesidad,

sexo, y raza, ente otros)
b. Relacionados con el cáncer (tipo de cáncer, presencia o no de metástasis)
c. Relacionados con el tratamiento cirugía con disminución de movilización, quimioterapia, terapia hormonal, acceso vascular central, transfusión y terapia anti angiogénica.

Se conoce que en los pacientes oncológicos los eventos tromboembólicos son la segunda causa de muerte y se presentan en una de cada siete casos de muerte intrahospitalaria. La relación entre trombosis y cáncer se conoce desde 1823 cuando la estableció Jean Baptiste y en 1865 Armand Trosseau. La patogenia del estado protrombótico en cáncer es compleja y multifactorial; las células malignas activan un mecanismo condicionado por la expresión de oncogenes y expresan moléculas que activan la coagulación.

Epidemiologia

Los pacientes oncológicos presentan un incremento en el riesgo relativo de sufrir de trombosis venosa de cuatro a siete veces más que en los pacientes sin cáncer. Se calcula que aproximadamente del 4 al 20% de los pacientes con cáncer presentan trombosis venosa profunda con una incidencia anual del 0.5% comparado con el 0.1 % de la población en general. En el 15 % al 25% de los pacientes con trombosis venosa profunda se puede detectar cáncer. La trombosis venosa profunda en los pacientes con cáncer puede ser recurrente (21% del riesgo anual) y asociarse a hemorragias con interrupción de quimioterapia condicionados al uso de anticoagulación a largo plazo. La enfermedad tromboembólica venosa es una complicación más frecuente de lo que se piensa en pacientes con cáncer especialmente en los primeros meses de tratamiento. De hecho, la presencia de trombosis en esto pacientes se asocia con un peor pronóstico, menor tasa de supervivencia y una menor calidad de vida.

La relación entre la hipercoagulabilidad y el cáncer fue establecida ya a principios del siglo XIX. Hoy sabemos que la tromboembolia puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad o, incluso, ser la primera forma de presentación. Constituye la segunda causa de muerte después de la progresión del cáncer en sí mismo. Más allá de comprometer la vida, la tromboembolia, puede entorpecer el tratamiento oncológico o complicar una cirugía, apareciendo muchas veces en sitios inusuales.

La edad, el estado funcional, comorbilidades como anemia, obesidad, insuficiencia renal y el antecedente de ETEV previa, aumentan significativamente el riesgo. Existen factores predisponentes relacionados al propio cáncer como el tipo de tumor, la diseminación regional, las metástasis y los primeros 6 meses desde el diagnóstico y el cáncer activo. Cuando nos referimos al tipo de tumor, los que representan un mayor riesgo son los primarios cerebrales, páncreas, estómago, ovario, pulmón y dentro de los oncohematológicos, los linfomas no

Hodgkin agresivos y el mieloma múltiple. Respecto del tiempo crucial de 6 meses, puede extenderse incluso durante años aun cuando la enfermedad haya entrado en etapa de remisión. Otros factores para tener en cuenta son los relacionados a la terapia oncológica, debemos reconocer como posibles gatillos de la complicación tromboembólica a las cirugías abdomino-pelvianas, drogas como el cis platino, talidomida, lenalidomida, el bevacizumab, las transfusiones y las drogas estimulantes de la eritropoyesis.

Las trombosis relacionadas con el cáncer suelen ser venosas, pero el riesgo de trombosis arterial también se incrementa. Además, el riesgo de hemorragia también se encuentra aumentado, lo que complica el tratamiento. La incidencia de ETEV es más frecuente en los primeros 3 a 4 meses a partir del diagnóstico de cáncer e inicio del tratamiento, y se mantiene más elevada a largo plazo. La incidencia de ETEV en los primeros meses varía entre 2 y 8% en tumores sólidos y linfomas y se incrementa (40%) en individuos con mieloma múltiple sin profilaxis que reciben tratamiento oncológico muy trombogenico con inmunomoduladores asociados a antracíclicos o a dosis altas de dexametasona. La incidencia de ETEV quizá se ha incrementado por la utilización de fármacos trombógenos. Los anticoagulantes que se utilizan en pacientes con cáncer son las heparinas no fraccionada (HNF) y de bajo peso molecular (HBPM) y los antagonistas de la vitamina K (AVK). Los inhibidores directos de los factores X y II activados aún están bajo estudio en pacientes con cáncer, por lo que no están indicados como primera línea de tratamiento.

Fisiopatología

El cáncer induce un estado protrombótico que se presenta como una trombosis venosa o como un estado subclínico con alteraciones de biomarcadores de activación de la coagulación y de la fibrinólisis, estos cambios son paralelos al crecimiento y diseminación tumoral. La formación del trombo requiere de la interacción entre los componentes de la coagulación como el factor tisular (FT) activación de plaquetas, activación de moléculas de adhesión y difusión endotelial.

Los mecanismos del cáncer incluyen los componentes de la triada de Virchow (Tabla 1)

Las células cancerígenas producen moléculas procoagulantes, fibrinolíticas y citosinas proinflamatorias, incluyendo metaloproteasas que interaccionan con células del huésped (monocitos, neutrófilos, plaquetas y células endoteliales) y activan mecanismos protrombóticos adicionales de estas células que liberan factores solubles y de contacto y expresan su fenotipo procoagulante tomando una estructura que favorece la adhesión plaquetaria, generación y activación de trombina.

El mecanismo procoagulante más importante de la célula tumoral es la sobre expresión del factor tisular (FT), resultante de la suma algebraica de mutaciones,

Tabla 1. Componentes de la tríada de Virchow que se incluyen en los mecanismos tumorales	
Anormalidades de la pared vascular	– Invasión directa del tumor
(factores asociados a daño endotelial)	- Disfunción endotelial
	- Citocinas tumorales
	- Presencia de catéter venoso central
	- Quimioterapia
	- Radioterapia
Anormalidades del flujo sanguíneo	- Reposo o inmovilidad prolongado
(factores asociados a estasis venosa)	- Procedimiento quirúrgico
Componentes de la sangre (factores asociados a hipercoagulabilidad)	- Sobreexpresión de proteínas procoagulantes
	- Citocinas tumorales
	- Cirugía reciente
	- Quimioterapia
	- Terapia hormonal
	- Agentes estimulantes de eritropoyesis
	- Terapia anti angiogénica

Adaptada de Moka, et al., 2018.24

oncogenes, deficiencias funcionales o pérdida de genes supresores. Esta sobre expresión del factor tisular tiene efectos en el crecimiento tumoral por lo que influye en la supervivencia celular, motilidad y la generación de productos angiogénicos. Igualmente se identifican otros elementos protrombóticos de células tumorales como la proteína procoagulante del cáncer.

Las células tumorales expresan proteínas del sistema fibrinolítico, como los activadores del plasminógeno (activador del plasminógeno tipo tisular [t-PA], activador del plasminógeno e inhibidores del activador del plasminógeno (inhibidor del activador del plasminógeno 1 dependiendo del predominio de actividad profibrinolítica o antifibrinolítico, las manifestaciones clínicas serán hemorrágicas o trombóticas.

Así mismo se conoce que hay algunos medicamentos que se asocian a trombosis tipo bleomicina, doxorrubicina, talidomida, tamoxifeno entre otros por diversos mecanismos como se describe a continuación:

a. Daño vascular directo
b. Incremento de moléculas procoagulantes y disminución de moléculas anticoagulantes naturales
c. Inducción de apoptosis en células tumorales y del endotelio provocando una liberación de citosinas proinflamatorias y sobre

expresión del factor tisular
d. Inducción de activación plaquetaria
e. Inducción de expresión del factor tisular en células del sistema monocito-macrófago.

En general la hepatotoxicidad afecta a la síntesis de anticoagulantes naturales, proteína C, proteína S y antitrombina.

El sistema de fibrinólisis es una cascada enzimática con elementos activadores e inhibidores que regulan la conversión de plasminógeno en plasmina y mediante el cual la plasmina digiere proteolíticamente la fibrina generada por la activación de la coagulación y de esta manera se autorregula la actividad de la coagulación en el ámbito de la reparación vascular endotelial. Este proceso se desarrolla por la participación de la plasmina, su precursor el activador del plasminógeno (t'PA, uPA, u- PAR, CD87), los activadores del plasminógeno son generados a partir de la acción de la trombina, mediador enzimático de la activación de la coagulación. Los inhibidores de la actividad fibrinolítica inhiben la actividad del plasminógeno (PAI-1, alfa2antiplasmina e inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina).

El uPA, su inhibidor PAI-1 y su receptor celular u-PAR desempeñan un papel fundamental en la proteólisis pericelular interactúan con proteínas de la matriz extracelular, así como con los receptores transmembrana y mediante estos inducen señalización intracelular modulan la migración celular y las interacciones célula- matriz extracelular. La inhibición de la actividad funcional upar disminuye significativamente el potencial invasivo de las células endoteliales y la ausencia del PAI-1 evita la invasión y metástasis del cáncer. El sistema fibrinolítico actúa en la degradación de la matriz extracelular formando un complejo endofítico entre Upa/PAI-1/u PAR con integrinas y receptor tipo lipoproteínas de baja densidad que fija proteínas de la matriz, el complejo es endocitado por células epiteliales y degradado por endosomas en este proceso el u PAR puede recircular, además de que el factor de crecimiento endotelial vascular puede inducir la sobreexpresión de u PAR. Se conoce que el estado de hipercoagulabilidad se encuentra asociado a la progresión clínica y el pronóstico en los pacientes con cáncer, algunos biomarcadores correlacionan con la progresión y el pobre pronóstico: trombocitosis, hiperfibrinogenemia, así como el fibrinógeno y el factor de von Willebrand elevados establecen un peor pronóstico en pacientes con cáncer colono rectal metastásico.

La coexistencia de activación de los sistemas de coagulación y de la respuesta inflamatoria se relaciona con la enfermedad subyacente.

En pacientes con insuficiencia arterial periférica asintomática se ha reportado asociación de proteína C reactiva (PCR) y Dímero D con deterioro neurológico cognitivo probablemente asociado a aterotrombosis neurológica subyacente, por lo que la inflamación y la hipercoagulabilidad se encuentran

implicadas en su fisiopatología.

La PCR es un marcador de inflamación sistémica y se encuentra elevada en pacientes con enfermedades cardiovasculares como angina que tiene el riesgo de infarto miocárdico y muerte súbita. Bajos grados de inflamación están presentes en pacientes con riesgo de aterotrombosis cerebral y coronaria de igual manera en pacientes aparentemente sanos. Los mecanismos biológicos mediante los cuales la PCR genera un estado procoagulante e incrementan el riesgo de ateroesclerosis y trombosis son activación del endotelio, sobre expresión del factor tisular, incremento en la adhesión de los neutrófilos, activación del complemento y aumento en la expresión de moléculas de adhesión. Además, la PCR se asocia a biomarcadores alterados de enfermedad trombótica, Dímero D, fibrinógeno y generación de fibrina. Los niveles elevados de marcadores de inflamación y hemostáticos se asocian al incremento del riesgo cardiovascular.

Otros mediadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral o la endotoxina promueven cambios sobre el sistema de coagulación, inhiben anticoagulantes como la heparina, alfa1-antitripsina y la trombomodulina aumentan procoagulantes como el factor tisular y moléculas de adhesión, e inhiben la fibrinólisis por un incremento de PAI-1.La progresión del ciclo inflamación- activación de la coagulación provoca que se perpetúe el daño endotelial y genera de manera secuencial trombosis ,isquemia y daño multiorgánico como sucede en los casos de sepsis.

Los componentes moleculares y celulares de la coagulación activan y propagan el proceso inflamatorio, La trombina tiene efectos proinflamatorios sobre células endoteliales, plaquetas y del musculo liso; estas células liberan mediadores como interleucina 6, RANTES, o quimiocina ligando 5 y CD40L que actúan sobre células mononucleares circulantes, las plaquetas activadas reclutan y activan leucocitos circulantes.

El los pacientes con cáncer se incrementa el riesgo de trombosis venosa profunda según el tipo de cáncer y la localización anatómica que puede generar compresión externa o infiltración directa a vasos. Otros factores son el tiempo desde el diagnóstico, edad avanzada, hospitalización, estados comórbidos como obesidad, tromboembolia hereditaria y la quimioterapia recibida.

La magnitud del riesgo de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados se ha estimado en numerosos estudios, existen factores asociados como edad mayor e igual a 65 años, metástasis, índice de masa corporal mayor e igual a 35 Kg/m, uso reciente de esteroides, complicaciones postoperatorias, hospitalización prolongada, ascitis, insuficiencia cardiaca congestiva y cifra de plaquetas mayor de 400.000 x mm3.

El tratamiento actual más aceptado de la ETEV consiste en la utilización de una HBPM (fase aguda) seguida posteriormente, por un tiempo variable, de una AVK (fase de prevención de recurrencias). No obstante, aunque las Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y las anti vitamina K (AVK) que son el acenocumarol o Warfarina han mostrado ser seguras y efectivas en la práctica clínica, presentan diversos inconvenientes y limitaciones.

Las HBPM presentan tres problemas importantes, como son el efecto acumulativo en la insuficiencia renal, la no disponibilidad de un antídoto plenamente eficaz y, aunque con menor frecuencia que la heparina no fraccionada, su implicación en la trombocitopenia inmune inducida por heparina. Por su parte, las AVK son de administración oral, pero de inicio lento (2-5 días), y poseen un elevado grado de variabilidad intra e interindividual; ello, asociado al hecho de poseer una ventana terapéutica estrecha obliga a que sea necesaria la monitorización analítica. El progreso de la farmacología en búsqueda del anticoagulante ideal ha propiciado la aparición de nuevas opciones. De entre todos ellos la apuesta más importante por parte de la industria farmacéutica (a través de ensayos multicéntricos) son los anticoagulantes de administración oral (hecho que los hace enormemente atractivos), con un inicio de actividad precoz y una diana específica y directa anti-Xa o anti-IIa.

La información disponible de los ACOD sobre el tratamiento de la ETEV, con el desarrollo clínico más avanzado son el dabigatran etexilato (RE-COVER) y el rivaroxaban (EINSTEIN). Los ensayos sobre apixaban (AMPLIFY) y edoxabán (HOKUSAI) están por finalizar/publicar sus resultados.

Ensayo RE-COVER

Se inició en febrero de 2006 y fue publicado en diciembre de 2009; patrocinado por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (ClinicalTrials.gov, NCT00291330).

La hipótesis del RE-COVER es que dabigatran, un inhibidor oral directo de la trombina y de efecto anticoagulante predecible, puede ser una terapia alternativa a la warfarina en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.

Se trata de un estudio aleatorio, doble ciego y multicéntrico con el objetivo de buscar la no inferioridad del producto ensayado frente al control en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, que recibieron inicialmente terapia de anticoagulación parenteral durante una media de 9 días. Se comparó dabigatran oral (150 mg dos veces al día) con warfarina (dosis ajustada para alcanzar un INR de 2-3). Las variables principales de eficacia fueron la incidencia de tromboembolia venosa recurrente sintomático confirmado y las muertes relacionadas. Las variables de seguridad incluyen los eventos hemorrágicos, los síndromes coronarios agudos, otros eventos adversos y los resultados de las pruebas de función hepática.

Treinta de 1.274 pacientes asignados al azar para recibir dabigatran (2,4%), en comparación con 27 de los 1.265 pacientes asignados a warfarina (2,1%), presentaron tromboembolia venosa recurrente. Los episodios de hemorragia mayor aparecieron en 20 pacientes con dabigatran (1,6%) y en 24 con warfarina (1,9%); los episodios de sangrado relevante (mayor y no mayor pero relevante) se observaron en 71 pacientes asignados a dabigatran (5,5%) y 111 pacientes del grupo warfarina (8,8%). El número de muertes, síndromes coronarios agudos y las pruebas anormales de función hepática fueron similares en ambos grupos. Los eventos adversos que provocaron la interrupción del fármaco del estudio se produjeron en el 9,0% de los pacientes asignados a dabigatran y en el 6,8% de los asignados a warfarina. Los autores concluyen que una dosis fija de dabigatran es tan eficaz como la warfarina en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica conjuntamente su perfil de seguridad es similar a warfarina con la ventaja de no ameritar monitoreo ambulatorio de laboratorio

PROGRAMA EINSTEIN

Lo configuran tres ensayos fase III: EINSTEIN-DVT (tratamiento de la TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP), incluidas fase aguda y de prevención de recurrencias), EINSTEIN-PE (tratamiento de la embolia pulmonar), y EINSTEIN-EXT (sobre la extensión de la profilaxis secundaria, después de finalizado el tratamiento de una TVP). En diciembre de 2010 se publicaron los resultados del primer y tercer ensayo (patrocinado por Bayer, Schering, Pharma y Ortho-McNeil.) ClinicalTrials.gov, NCT00440193 y NCT00439725).

EINSTEIN-DVT: la hipótesis de este estudio es que rivaroxaban, un inhibidor selectivo del factor Xa por vía oral, podría simplificar el tratamiento integral de la TVP (fase aguda y de prevención de recurrencias) mediante la administración de una dosis fija del fármaco y sin necesidad de monitorización de laboratorio. El ensayo se diseño con las siguientes características: multicéntrico, abierto, aleatorio y controlado. Se marcó como objetivo la no inferioridad del rivaroxabán oral en monoterapia (un comprimido de 15 mg/12 horas durante las primeras 3 semanas, seguido posteriormente de un comprimido de 20 mg/24 horas) frente al tratamiento estándar de las TVP (enoxaparina subcutánea seguida de un AVK [Warfarina o acenocumarol]) durante 3, 6 o 12 meses en pacientes con TVP aguda (proximal) sintomática confirmada y sin síntomas de embolismo pulmonar. La variable principal de eficacia fue la tromboembolia venosa recurrente. La variable principal de seguridad la hemorragia mayor o no mayor, pero clínicamente relevante.

El estudio incluyó 3.449 pacientes (1.731 para rivaroxabán y 1.718 para enoxaparina-AVK). Rivaroxabán presentó una eficacia (variable principal) no inferior al control, de 36 eventos (2,1%) frente a 51 eventos con enoxaparina-AVK (3,0%). El resultado principal de seguridad fue del 8,1% en cada grupo. Las pruebas anormales de función hepática fueron similares en ambos grupos.

EINSTEIN-EXT: realizado en paralelo al EINSTEIN-DVT, con el objetivo de valorar la eficacia/seguridad de prolongar la profilaxis secundaria más allá del tiempo habitual (6-12 meses). Para ello se construyó un estudio doble ciego y aleatorizado con la finalidad de buscar la superioridad del rivaroxabán (20 mg/día) frente a placebo, en un tratamiento adicional de 6-12 meses después de que los pacientes completaran los 3-6-12 meses del habitual tratamiento para su enfermedad tromboembólica venosa. Las variables principales de eficacia y seguridad investigadas fueron las mismas que las referidas para el EINSTEIN-DVT.

Se incluyeron 602 (grupo rivaroxabán) y 594 pacientes (placebo). Rivaroxabán presentó una superior eficacia al placebo (1,3 vs 7,1% de eventos tromboembólicos recurrentes) ($p < 0,001$). Cuatro pacientes del grupo rivaroxabán (0,7%) presentaron hemorragias mayores no mortales frente a ninguna del grupo placebo ($p = 0,11$).

La conclusión de los autores sobre los ensayos EINSTEIN- DVT y EXT fue que rivaroxabán ofrece una forma simple (un solo fármaco, sin controles) para enfocar el tratamiento a corto plazo (fase aguda) y prolongado de la TVP, que puede mejorar el perfil de beneficio/riesgo de la anticoagulación estándar.

Ensayos clínicos-fase III con ACODs en el tratamiento de la trombosis venosa profunda

Fármaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxabán
Nombre	RE-COVER	EINSTEIN-DVT	AMPLIFY	HOKUSAI
Diseño	Doble ciego	Abierto	Doble ciego	Doble ciego
	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad
N.°de pacientes	2.564	4.597	3.816	7.500
HNF/HBPM inicial	Obligatorio (> 5 d)	Opcional (máx. 36 h)	Opcional (máx. 36 h)	Obligatorio (6-12 d)
Dosis	150 mg/12 h	15 mg/12 h (21 d)	10 mg/12 h (7 d)	60 mg/24 h
	-	20 mg/24 h	5 mg/12 h	-
Duración (meses)	6	3, 6, 12	6	3-12
Estado del ensayo	Finalizado	Finalizado	Finalizado	Finalizado

Rivaroxaban en el tratamiento de ETEV sin EP asociado

	Rivaroxaban (n= 1.731)	Enoxaparina - AVK (n= 1.718)	p
Resultados de eficacia			
ETV recurrentes	36 (2,1%)	51 (3,0%)	NS
Resultados de seguridad			
Hemorragias mayores	14 (0,8%)	20 (1,2%)	NS
Hemorragias relevantes a	139 (8,1%)	138 (8,1%)	NS
Otros resultados			
Beneficio clínico neto b	51 (2,9%)	73 (4,2%)	0.03
Alteración de pruebas hepáticas c	2 (0,1%)	4 (0,2%)	NS

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; NS: no significativo; TVP: trombosis venosa profunda.
a Hemorragias mayores + no mayores pero clínicamente relevantes.
b Beneficio clínico neto = eventos tromboembólicos recurrentes + hemorragías mayores.
c Alanina aminotransferasa > 3 del límite normal + bilirrubina > 2 del límite normal.

Los Anticoagulantes orales directos (ACODs) en general están llamados a sustituir a las AVK, e incluso a las HBPM, en el tratamiento de la ETEV. Los estudios publicados hasta el momento con ACODs generan buenas expectativas en el tratamiento de la TVP. El primer ensayo fue RE-COVER, que mostró que el fármaco ensayado (dabigatran) es una alternativa efectiva y segura a la warfarina, con la ventaja de no precisar controles periódicos del laboratorio. El segundo ensayo realizado con rivaroxabán (EINSTEIN-DVT/EXT), si bien no es comparable con el anterior, al ser diferentes tanto en sus objetivos como en diversos aspectos metodológicos ya comentados, también ha mostrado efectividad y seguridad.

A la vista de los primeros datos del programa EINSTEIN podemos decir que rivaroxabán presenta un enorme potencial, pues simplifica el tratamiento global de la TVP (dosis fija, oral y sin controles). Al igual que dabigatran no presenta las limitaciones de las AVK, lo que puede optimizar el tratamiento si se cuida la adherencia al mismo, y finalmente presenta ventajas para pacientes y facultativos.

De forma específica en la fase aguda rivaroxabán, por su rápida actividad, es equiparable en efectividad a las HBPM, sin necesidad de uso parenteral, que puede requerir la ayuda de un profesional, aunque se realice en el medio ambulatorio. Sin embargo, donde mejor se aprecian es en la fase de prevención de recurrencias, porque no se necesitan 2-3 días para hacer el paso HBPM-AVK y porque no se precisan controles analíticos periódicos para el ajuste de dosis, aspecto que comparte con dabigatran. Todo ello debe mejorar la aceptación por parte de los pacientes, sobre todo cuando se requiera un

tratamiento ambulatorio de inicio y prolongado en el tiempo. Conjuntamente debe mejorar, aunque no está evaluada, la calidad de vida de estos pacientes.

Podríamos decir que estamos en los albores de unificar el tratamiento de la ETEV en un contexto ambulatorio integral.

Hay reportes que describen el beneficio de la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con cáncer con heparinas de bajo peso molecular HBPM o ultra bajo peso molecular en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia sistémica de manera ambulatoria. Los estudios PROTECHT Y SAVE ONCO se desarrollaron en poblaciones con diferentes tipos de tumores. Otros ensayos clínicos se realizaron en pacientes con cáncer de páncreas FRAGEM- UK y CONKO- 004. Estos estudios muestran una reducción significativa en la incidencia de la trombosis venosa profunda superior al 50% en la terapia de heparinas de bajo peso molecular contra placebo sin incrementar el riesgo de sangrado, sin embargo, no se ha observado un impacto en la supervivencia global.

Khorana y sus colaboradores publicaron un modelo predictivo de riesgo de trombosis venosa profunda sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia tomado por cinco variables que se esquematizan en la tabla.

Modelo de riesgo para tromboembolia en pacientes con cáncer

Modelo de riesgo para ETEV en pacientes oncológicos

Sitio de la neoplasia	Puntos
Muy alto riesgo: estómago, páncreas	2
Alto riesgo: pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo	1
Plaquetas pre quimioterapia > 350 mil cel/ul	1
Hemoglobina < 10 g/dl	1
Leucocitos prequimioterapia > 11 mil cel./ul	1
IMC >35 kg/m2	1
CLASIFICACIÓN DE RIESGO	
Alto riesgo	> 3
Riesgo intermedio	1-2
Bajo riesgo	0

IMC: Índice de masa corporal Adaptado de Khorana et al. 2008 y Rubio-Jurado et al.2018

Según los puntos que se acumulen se estima el riesgo: riesgo bajo con 0 puntos con incidencia de trombosis venosa profunda del 0.3 al 0.8%,,riesgo intermedio con 1 a 2 puntos con una incidencia del 1,8 al 2% y de riesgo alto con 3 o más puntos con una incidencia de trombosis venosa profunda de 6.7-7.1% .Recientemente el score de Khorana se ha expandido con la incorporación del Dímero D y de la P selectina llamándolo modelo Ay, mejorando la capacidad de predicción del evento trombótico de hasta el 35% en el grupo de más alto

riesgo sin embargo la aplicabilidad de estos biomarcadores es difícil ya que la P selectina no es un estudio habitual en la práctica cotidiana.

Hay tres indicaciones reconocidas de profilaxis antitrombótica aceptadas de forma unánime por la Sociedad Americana de Oncología (ASCO), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), el Colegio Americano de Tórax (ACCP) y la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) que son:

1. Paciente oncológico sometido a cirugía oncológica
2. Paciente oncológico ingresado por una complicación médica
3. Paciente oncológico diagnosticado con mieloma múltiple en tratamiento ambulatorio con lenalidomida o talidomida asociado a corticoesteroides o quimioterapia ambulatoria.

En el 2019 la iniciativa internacional sobre trombosis y cáncer publico unas guías internacionales en las cuales se establecen tres directrices principales para el trombo profilaxis, profilaxis en pacientes con cáncer que recibirán cirugía, profilaxis en pacientes con trombosis relacionada con catéter.

El estudio PROTECHT con 1150 pacientes evalúa la trombo profilaxis con nandroparina (3800 UI cada 24 hs) vs placebo en un grupo de pacientes con tumores sólidos avanzados o localmente avanzados que reciban quimioterapia de manera ambulatoria; este estudio incluyo una población heterogénea según los criterios de Khorana de pacientes de muy alto riesgo y bajo riesgo.

El objetivo primario de este estudio fue la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales o venosos sintomáticos. El estudio demostró una reducción de los eventos tromboembólicos con una incidencia en el grupo placebo del 3.9 vs 2%, en el grupo de nadroparina, no se observó una diferencia significativa en la tasa de hemorragia, así como tampoco en la supervivencia global.

El estudio FRAGEM ‘Uk incluyo 123 pacientes con cáncer de páncreas considerado de muy alto riesgo de padecer una complicación trombótica tratados con gemcitabina sola vs dalteperina asociada a gemcitabina, Se demostró la efectividad de tromboprofilaxis con una reducción de incidencia de trombosis venosa profunda (23.5 vs 3.5%) sin observar diferencias significativas en la supervivencia global.

El estudio SAVE ONCO se considera un estudio de tromboprofilaxis más importante por su diseño y número de pacientes. Son 3.172 pacientes con diagnóstico de tumor sólido avanzado o localmente avanzado (pulmón, colón, recto, vejiga, ovario, páncreas y estómago) que se asignaron de manera aleatoria a recibir quimioterapia estándar más placebo vs quimioterapia más semuloparina (heparina de ultrabajo peso molecular con alta actividad anti-Xa y mínima anti-IIa) el estudio demostró un beneficio significativo en la reducción de eventos tromboembólicos de 3.4 vs 1.2 % en el grupo de semuloparina. Sin

diferencias significativas en presencia de sangrados y supervivencia global.

El estudio CONKO-004 incluyó 312 pacientes con cáncer de páncreas y comparó quimioterapia vs quimioterapia más enoxaparina (1 mg/kg cada 24 horas) durante 3 meses, seguido de 40 mg cada 24 horas hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo primario fue conocer la incidencia de trombosis venosa profunda sintomático durante los tres primeros meses. Demostró una reducción de la TVP en 15/152 pacientes vs 2/160 del grupo enoxaparina, no hubo diferencias en sangrado (6.9 vs 8.3%) en el grupo de enoxaparina, tampoco en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

El estudio MICROTEC es un ensayo clínico fase II en el cual se asignó aleatoriamente a los pacientes para recibir enoxaparina y placebo. La incidencia acumulada de eventos trombóticos a los dos meses fue de 5.6% en el grupo enoxaparina vs 27.3% del grupo placebo.

La Sociedad Española de Oncológica Médica (SEOM) utiliza la clasificación de Khorana para clasificar el paciente en riesgo, mientras que la ESMO en sus guías sugiere tromboprofilaxis en los pacientes de alto riesgo sin definir específicamente este grupo y el ACCP recomienda profilaxis con heparina para pacientes ambulatorios con factores de riesgo trombóticos, de los cuales se cita el uso de hormonas a pesar del bajo riesgo de trombosis con esta terapia pero en cuanto a los pacientes ambulatorios con quimioterapia sistémica no hay recomendación de administrar una tromboprofilaxis primaria de manera sistemática a todos los pacientes en esta situación.

En el estudio FRAGMATIC se incluyen 2201 pacientes con cáncer pulmonar y quimioterapia asignados de forma aleatoria al recibir heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en dosis profiláctica en el cual no se alcanza el objetivo primario de mejorar la supervivencia global. El subgrupo que mostró alguna mejoría fue el de los tumores localizados y la profilaxis puede ser una opción en este.

El estudio AVERT se realizó con apixaban vs grupo placebo. Se observó una disminución en la incidencia de trombosis venosa profunda (3.1 vs 8.0 % respectivamente) y aumento en la incidencia de sangrado mayor (3.5 vs 1.8% respectivamente). El estudio CASSINI se realizó con rivaroxabán vs placebo. La incidencia de TEV fue menor en el grupo de rivaroxabán (3.6%) que en el grupo placebo (4.5%), sin diferencias significativas en la incidencia de sangrado (2 vs. 1%).

El tratamiento antitrombótico con HBPM ha demostrado ser seguro y eficaz para prevenir el desarrollo de eventos tromboembólicos en pacientes oncológicos considerados de alto riesgo.

La presencia de evento trombótico durante el diagnóstico de cáncer y su tratamiento empeora el pronóstico y las complicaciones de estos pacientes. En

múltiples estudios se informa que la tromboprofilaxis en pacientes con cáncer disminuye la incidencia de evento trombótico, con datos muy variables.

En estos estudios se observa que no hay mejoría en la supervivencia global. Se debe de justificar el uso de tromboprofilaxis para disminuir la complicación tromboembólica del cáncer y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Sin embargo, hasta el momento ningún estudio ha publicado datos relacionados con la calidad de vida de estos pacientes, que requieren inyección subcutánea diaria durante periodos prolongados de tiempo, ni tampoco se dispone de ninguna escala o modelo predictivo de riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación profiláctica de estos pacientes, lo que dificulta la aplicabilidad de esta estrategia en la población oncológica no seleccionada y con múltiples factores de riesgo. La incidencia de trombosis en estos estudios en el grupo placebo es del 3-4%, que es menor a la observada en el mundo real, por lo tanto, la diferencia absoluta de incidencia es baja (menor del 4%), esto condiciona un elevado número de pacientes necesarios que tratar para evitar un evento tromboembólico.

Es claro que en el paciente con cáncer si bien la indicación de trombo profilaxis no es universal, forma parte de las consideraciones terapéuticas y debe identificarse la intensidad del riesgo protrombótico empleando algunos métodos validados (guías, consensos o escalas de puntuación)

Conclusiones

- El cáncer es un estado protrombótico y la trombosis afecta negativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer
- El riesgo de TEV en pacientes oncológicos es de cuatro a siete veces mayor que el de pacientes sin cáncer
- Los mecanismos celulares del cáncer afectan los elementos de la tríada de Virchow.
- Se incrementan los niveles circulantes de fibrinógeno, productos de FDP, factores de la coagulación como factores V, VII, IX, X y trombocitosis.
- El factor procoagulante más importante del cáncer es el Factor Tisular (FT)
- La indicación de trombo profilaxis en el paciente con cáncer requiere la identificación de factores de riesgo. El modelo de riesgo de Khorana identifica a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de trombo profilaxis.
- Existen recomendaciones o guías para la indicación de Trombo profilaxis en pacientes sometidos a cirugía oncológica, pacientes hospitalizados y pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida o lenalidomida.

REFERENCIAS

1. Fernández I, Teijeira L. Trombosis y Cáncer; Tratamiento más allá de 6 meses y Dosis. Análisis de la Evidencia. Servicio de Oncología Médica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 18 de septiembre 2020.
2. Lluvia S-Quintero, Ivette L Carrasco – Martínez, Ignacio Mariscal Ramírez, Eduardo E García, Arnuldo H. Nava-Zavala y Benjamín Rubio-Jurado. Estado Protrombótico en los pacientes con cáncer. Gaceta Mexicana de Ginecología 2021:20(1)
3. Sheth RA, Niekamp A, Quencer KB, Shamoun F, Knuttinen MG, Naidu S, et al. Thrombosis in cancer patients: etiology, incidence, and management. Cardiovasc Diagn Ther. 2017; 7(Suppl 3):S178-S85.
4. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. J Thromb Haemost. 2005; 3:1843---53.
5. Denas G, Pengo V. Emerging anticoagulants. Expert Opin Emerg Drugs. 2011;16:31---44.
6. Dahl OE, Huisman MV. Dabigatran etexilate: advances in anti-coagulation therapy. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010; 8:771---4.
7. Gandara E. Dabigatran was noninferior to warfarin for pre- venting recurrent venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2010; 152: JC4---7.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriks- son H, et al., RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361:2342---52.
9. Lozano Sánchez F. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda .Angiologia 2012 revisado 2015 64(5): 212-217
10. Munoz A, Gallardo E. Tromboprofilaxis en el paciente oncológico que recibe quimioterapia en un medio hospitalario. SEOM mayo 2018.
11. Barrachina N. Apixaban Para prevenir tromboembolias venosas en paciente con cancer.MPG Journal Marzo 2019

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA DEL VIAJERO

Jocyline Núñez

Se trata de una condición que causa la formación de trombos en las venas profundas de miembros inferiores y que puede estar propiciada por los trayectos de larga distancia. La trombosis venosa profunda del viajero es causada por falta de movilidad y espacios reducidos en asientos, durante largos viajes en avión, tren, carro, automóvil. También se conoce como síndrome de la clase turista porque en pleno auge de los viajes en avión a finales del siglo XX aumentó considerablemente el número de personas que sufrían de ETEV en viajes largos en clase turista, sin olvidar que cualquier pasajero puede sufrirlo.

La trombosis venosa profunda (TVP), puede ser un riesgo grave para algunas de las personas que hacen viajes de larga distancia. Sabemos que todas las personas que viajan por más de cuatro horas, ya sea en avión, automóvil, bus o tren, pueden correr el riesgo de que presenten ETEV.

El nombre de trombosis del viajero se acuñó por la observación de un número de casos que debutaban al pararse del asiento del avión o al descender del mismo. Otro número de pacientes consulta días después por una molestia recurrente en un miembro inferior.

Mientras más tiempo sea la inmovilidad, mayor es el riesgo de que se produzca una trombosis venosa profunda. En muchos casos, los trombos se disuelven solos. Sin embargo, se puede producir un grave problema de salud cuando una parte del trombo se desprende, se desplaza a los pulmones y crea un bloqueo. Esto se llama tromboembolia pulmonar y puede ser mortal. Lo positivo es que hay muchas medidas que se pueden tomar para proteger la salud y reducir el riesgo que se formen trombos durante un viaje largo.

Esta patología se relaciona principalmente con los viajes en avión y en clase turista porque al parecer la presurización de la cabina (baja presión atmosférica) disminuye la disponibilidad de oxígeno y favorece la deshidratación que produce un aumento en la viscosidad de la sangre, favoreciendo la trombosis. Sin embargo la causa fundamental es permanecer sentado en asientos pequeños e incómodos por largo tiempo y en posición rígida. Lo más común es que al estar con las rodillas dobladas se comprima la vena poplítea lo que enlentece el flujo sanguíneo.

La asociación entre viajes prolongados y enfermedad tromboembolica venosa (ETEV) fue descrita por primera vez en 1954. Desde entonces, se han publicado numerosos artículos sobre el tema, siendo una patología cada vez más prevalente por varios motivos, mayor conocimiento, mejores métodos diagnósticos y mayor número de viajes prolongados en todo el mundo (se estima que más de 2.000 millones de personas viajan en avión por año). Si

bien esta enfermedad es conocida como “síndrome de la clase turista”, es importante aclarar que el riesgo no es solo en los viajes en avión, sino también en cualquier viaje prolongado, donde el espacio sea reducido y esté dificultada la movilidad (ya sea en avión, auto, tren, ómnibus,etc).

Es frecuente que un factor de riesgo débil o transitorio desencadene la trombosis en personas que tengan una mayor probabilidad de sufrirla por sus características personales (por ejemplo: edad avanzada, ciertas enfermedades, o uso de fármacos, etc.). Uno de los factores de riesgo débiles son los viajes prolongados. Cuando se hace referencia a esta asociación, hay que entender que es una asociación débil, aproximadamente duplicando el riesgo de presentar una TVP comparado con las personas que no realizan viajes prolongados. Sin embargo, al tener en cuenta el número de vuelos anuales, se calcula que un individuo por cada 4656 pasajeros podrían sufrir un evento trombótico, haciendo esta problemática un tema de salud pública importante de tomar en cuenta.

Son muchas las hipótesis que intentan explicar los motivos de esta asociación, siendo las más fuertes la posición durante el viaje, la inmovilización, la deshidratación y la menor humedad e hipoxemia presente en los vuelos.

Para poder predecir el riesgo de una persona de presentar una ETEV durante un viaje prolongado, se puede dividir de manera práctica en dos variables:

- riesgo del viaje
- riesgo de la persona

La importancia de poder determinar en forma minuciosa y detallada la presencia de factores de riesgo radica en que nos determinará el beneficio o no de implementar medidas de prevención previas al viaje.

Riesgo acorde al viaje.

La principal variable a tener en cuenta en relación al viaje es la duración del mismo. La importancia de adjudicar el evento al viaje está relacionada con la interpretación de la trombosis provocada o no provocada, siendo diferentes los tiempos de anticoagulación en cada uno de los casos. Se considera que un viaje de menos de 4 hs es de bajo riesgo; entre 4-8 hs moderado; y más de 8 hs de alto riesgo.

El período de riesgo para desarrollar una trombosis puede extenderse hasta las 8 semanas posteriores al viaje, siendo mayor dentro de las primeras 4 semanas. Por lo tanto, se considera que un evento trombótico puede ser relacionado a un viaje prolongado hasta 4 semanas luego del mismo.

Riesgo de la persona.

De manera práctica, se pueden dividir en tres categorías de riesgo:

BAJO	MODERADO	ALTO
IMC<25	IMC>25	ETEV previa sin anticoag
Edad<50	Sind varicoso	Cáncer activo
Sin comorbilidades	Anticonceptivos o en TRH	Tto antiestrógenos
Sin Antec fam de ETEV	Edad >50	Sind antifosfolipido
	IC	Trombofilia hereditaria
	Embarazo y puerperio	
	Inmovilizacion 30 dias previos	
	Ac antifosfolipidos	

Tabla adaptada de la Toma de posición Inter societaria sobre recomendaciones para la prevención de eventos trombóticos venosos en viajes

Síntomas

No todas las ETEV causan síntomas pero el edema y cambios de coloración del miembro afectado, frecuentemente asociada con algún grado de dolor en la misma zona puede indicar TVP. Dolor torácico severo o disnea podrían indicar un tromboembolia pulmonar.

Tratamiento

Medios físicos y medias de comprensión
Terapia con anticoagulantes vía oral o HBPM

Prevención

Debido a que científicamente no se ha comprobado que exista una relación directa entre la ETEV y los viajes prolongados, podría no haber necesidad de métodos específicos de prevención para pasajeros o pilotos exclusivamente, Sin embargo algunas prácticas podrían ser benéficas tales como:

Incrementar la actividad muscular cuando uno este sentado por tiempo prolongado, con lo que se mejora el flujo en los miembros inferiores, esto puede incluir el caminar por la cabina o ejercitar pantorrillas y tobillos mientras se está sentado.

Medidas de prevención.

Una vez establecido tanto el riesgo del viaje como del pasajero de tener un evento tromboembólico, se deben implementar estrategias para prevenirlo:

1. En los viajes de menos de 4 horas no se deben implementar medidas de prevención.
2. En aquellos de más horas se deben indicar las siguientes estrategias:

a. ciclos de ejercicios de movilización de los miembros durante el mismo, repitiendo cada 2 o 3 horas
b. Uso de medias de compresión graduada, con el objetivo de favorecer el retorno venoso en reposo.
c. Adecuada hidratación durante todo el viaje, evitando el consumo de alcohol en los de alto riesgo.

d. No se debe indicar el uso de antiagregantes plaquetarios como prevención
e. Fármacos antitrombóticos, como enoxaparina o anticoagulantes directos (dabigatran, apixaban o rivaroxabán). El uso de los mismos está indicado solo en en pacientes de alto riesgo, previa evaluación del riesgo de sangrado. Su administración debería realizarse inmediatamente antes del embarque y no extenderse más allá del tiempo que dure el viaje. Las dosis elegidas deberán ser las utilizadas en los diferentes ensayos clínicos que evaluaron el uso de ACODs para la prevención de eventos tromboembólicos.

REFERENCIAS

1. Homans J: Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. N Engl J Med 1954, 250:148-149.
2. International Civil Association Organisation: Civil Aviation Statistics of the world. (doc 9180/23). 1997. Statistical Yearbook 1997.
3. Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-Related Venous Thrombosis: Results from a Large Population-Based Case Control Study (MEGA Study). PLoS Med 2006;3: e307.
4. Kuipers S, Schreijer AJM, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. J Intern Med 2007;262:615-34.
5. Building Research Establishment: Report to the Department of Transport. 2002
6. Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, Li Z, Mathews JD, Guest CS, et al. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. British Medical Journal 2003; 327: 1072-75
7. Toma de posición intersocietaria sobre recomendaciones para la prevención de eventos trombóticos venosos en viajes – Rev Argent Cardiol 2018;86 (Suplemento 3):1-8
8. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, Incandela L, De S, Geroulakos G, et al. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study–prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial. Angiology 2012; 53:1-6.
9. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. N Engl J Med 2011;365:2167-77.
10. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med 2018; 368:513-23.
11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet2007; 370:949-56.

TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL Y HEPÁTICA

Virginia Salazar

Introducción

Los anticoagulantes orales directos (ACODs) son actualmente considerados la estrategia de anticoagulación de elección para la prevención tromboembólica en varias condiciones cardiovasculares como fibrilación auricular (FA) y tromboembolia venosa (TEV). Estos fármacos han demostrado ser superiores o no inferiores, a los clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK), en disminuir el riesgo de eventos tromboembólicos sin aumentar el riesgo de sangrado, con varias ventajas como no requerir de monitoreo de la coagulación, tener pocas interacciones con drogas y nutrientes y no presentar otras alteraciones farmacocinéticas o farmcodinámicas como polimorfismo genético. Sin embargo, varios aspectos de los ACODs son relevantes de considerar en poblaciones particulares o especiales como son los pacientes con enfermedad renal crónica o con falla hepática, donde las complicaciones hemorrágicas suelen estar presentes.

La decisión para indicar anticoagulación profiláctica en pacientes con enfermedad renal o hepática se realiza de acuerdo a cada individuo, con la evaluación de los factores de riesgo trombóticos y de sangrado, antes de iniciar la terapia.

Enfermedad renal crónica

Los eventos trombóticos y hemorrágicos son complicaciones comunes en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La magnitud del riesgo de tromboembolia venosa (TEV) está determinado por varios factores, donde se incluye el grado de deterioro de la función renal. Aquellos pacientes con ERC estadio 3 (Tasa de filtración glomerular-TFG:30-60 ml/min/1.73 m2) y estadio 4 (TFG 15-29 ml/min/1.73 m2), tienen un riesgo relativo ajustado de 1,71 para trombosis venosa profunda (TVP) comparado con los pacientes sin compromiso renal; así mismo, el riesgo de ETEV es aún mayor en los pacientes en diálisis donde la tasa de incidencia de embolia pulmonar (EP) es de 2,34 comparado con pacientes sin enfermedad renal.

Los pacientes con ERC también tienen riesgo aumentado de presentar fibrilación auricular (FA) lo cual los predispone al desarrollo de enfermedad cerebrovascular o ictus tromboembólico. La tasa de incidencia de FA en pacientes con ERC estadio 5 (TFG < 15ml/min/1.73 m2) es 2 a 3 veces mayor de lo reportado para la población general. Investigadores del grupo ATRIA confirman que el riesgo aumentado de ictus está asociado al progresivo descenso del nivel de TFG, siendo el riesgo relativo de 1,16 para TFG 45-59 ml/min/1.73 m2 y de 1,39 para pacientes con TFG < 45 ml/min/1.73 m2. Un elemento clave en la prevención del ictus relacionado a FA, es la estratificación efectiva del riesgo a través de herramientas validadas, en pacientes en diálisis,

la puntuación CHA2DS2-VASc predice riesgo de ictus.

Según la causa de la enfermedad renal, el riesgo de ETEV parece varíar y en pacientes con síndrome nefrótico (SN), éste es más elevado en aquellos con diagnóstico de nefropatía membranosa (36%). Barbour y colaboradores demostraron que el riesgo de ETEV es 2 veces mayor en las pacientes con nefropatía membranosa cuando se compara con otras causas de glomerulonefritis (GN focal y segmentaria 10%, GN cambios mínimos 9-12%).

La tromboembolia arterial (TEA) también ha sido reportada en los pacientes con ERC. Un estudio demostró que el riesgo de TEA es 8 veces mayor en los pacientes con SN que en la población general de la misma edad y sexo, siendo particularmente elevado en los primeros 6 meses del diagnóstico de SN, con una incidencia anual de 5,52%. Así mismo otro estudio demostró que la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares (isquemia e infarto al miocardio, isquemia cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) fue de 4,4% al 1er año y de 5,4% al 2do año después del diagnóstico de nefropatía membranosa.

Por otra parte, las complicaciones hemorrágicas también se incrementan en la población con ERC y se ha demostrado que la frecuencia de hemorragia cerebral aumenta 10 veces más que en la población sin falla renal, además se ha descrito que 2,7 % de todas las muertes que ocurren en diálisis, son secundarias a hemorragias. En pacientes con FA, el riesgo de sangrado es particularmente alto en presencia de TFG < 30 mL/min, anemia relacionada a ERC, polimedicación y procedimientos invasivos.

Ya que los eventos tromboembólicos son una probable causa prevenible de mortalidad, se hace necesario indicar anticoagulación profiláctica efectiva y segura en pacientes con deterioro de la función renal, evaluando previamente el riesgo de sangrado a través de algunos calculadores de riesgo como el score HEMORR2HAGES y HAS-BLED.

HEPARINA

La eliminación de la heparina no fraccionada (HNF) es independiente de la función renal. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) representan la principal terapia para prevenir ETEV aun cuando no han sido ampliamente estudiados en pacientes con deterioro renal severo. Ellas son excretadas por vía renal, por lo que ante el deterioro de la función renal, elevan su concentración y aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas; por esto se requiere ajuste de dosis cuando la TFG es menor de 30ml/min. En pacientes en hemodiálisis, la enoxaparina a dosis de 1mg/kg puede administrarse en la línea arterial de la circulación extracorpórea al inicio de la diálisis; si el paciente tiene alto riesgo de sangrado (edad avanzada, ERC, diabetes, enfermedad cardiovascular o hematológica) se puede disminuir la dosis a 0,5-0,75mg/kg de peso.

FONDAPARINUX

No se recomienda en pacientes de TFG < 20ml/min/1.73 m2. Se excreta principalmente por el riñon (64-77%) sin cambios en sus componentes. En pacientes con TFG > 50ml/min no es requerida la reducción de la dosis del fondaparinux, sin embargo en aquellos con ERC estadio 3 y 4 (TFG 20-50 ml/min), la dosis debe ser reducida a 1,5mg/día.

WARFARINA

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido la principal terapia para el tratamiento de la TEV y la FA en pacientes con ERC, sin embargo han generado preocupación en vista de las dificultades para alcanzar rango terapéutico, requerir monitoreo frecuente, tener interacciones farmacológicas y estar asociada a otras complicaciones como calcificaciones arteriolares subcutáneas y calcifilaxis, entre otras. Datos de un registro danés realizado en pacientes con FA y falla renal demostró que la warfarina aumenta el riesgo de sangrado particularmente en aquellos que requieren diálisis. Por ello, para algunos autores, el uso rutinario de la warfarina no debe ser considerado de preferencia para reducir el riesgo de ictus en la mayoría de los pacientes con FA y ERC.

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Los anticoagulantes orales directos (ACODs) han resultado ser una novedosa alternativa efectiva, con algunos estudios controlados en pacientes ERC severa (TFG < 30ml/min). Los ACODs se prefieren cada vez más que la warfarina debido a su rápido inicio de actividad, no requerir monitoreo y poseer un perfil de sangrado reducido. Todos los ACODs han demostrado eficacia y seguridad en los pacientes con ERC estadio 1, 2 y 3 (TFG > 30 ml/min). Dosis menores de rivaroxaban, apixaban y edoxaban se recomiendan en pacientes con ERC estadio 4. Dabigatrán sólo puede ser usado en pacientes con TFG > 30ml/min. En la actualidad se han publicado algunos estudios que han mostrado la probable seguridad y efectividad de ciertos ACODs (apixaban y rivaroxaban), en pacientes con ERC estadio 5 (TFG < 15ml/min o en dialisis).

a. Dabigatrán: 80% de la droga se elimina a través del riñón por lo que en pacientes con ERC puede fácilmente acumularse. La vida media promedio es de 9 horas en jóvenes sanos, se prolonga a 12-16 horas en adultos mayores sanos y se extiende a 25-30 horas en pacientes con TFG < 30ml/min. En paciente con ERC estadio 3 se recomienda la dosis de 75mg cada 12 horas pero ante mayor deterioro de la función renal, estadio 4 y 5, no se recomienda, ya que su vida media se prolonga hasta 2 veces más que en la población sin daño renal, aumentando el riesgo de sangrado.
b. Rivaroxaban: Esta droga es principalmente metabolizada por la enzima P450, mitad de la cual es eliminada por el riñón y la otra mitad, excretada por las heces, por ello la falla renal resulta en un aumento a la exposición del rivaroxaban. De forma notoria, existe

datos limitados en pacientes con enfermedad en estadio terminal y debido que el rivaroxabán tiene alta unión a proteínas (>90%), se piensa que la droga no sea dializable.

c. Apixaban: Es el único ACOD cuya eliminación por vía renal es de 27%, por lo que los episodios de sangrado son menos frecuentes al compararlos con warfarina en pacientes con disfunción renal. En un estudio retrospectivo en pacientes con FA y ERC en diálisis, se comparó dosis estándar (5mg dos veces al día) y dosis reducida (2,5 mg dos veces al día) de apixaban con warfarina y se observó que la dosis estandar se asoció a menor riesgo de eventos tromboembólicos y muerte comparada con dosis reducida, además de menor riesgo de sangrado.

d. Edoxaban: El estudio ENGAGE AF evaluó la eficacia y seguridad del edoxaban vs warfarina para prevenir ictus, embolia sistémica y riesgo de sangrado en pacientes con ERC y TFG entre 30-50ml/min y TFG > 50 ml/min observando que el riesgo de sangrado es menor con edoxaban para las distintas TFG, mientras que la efectividad en prevenir los eventos fue similiar para ambas drogas. En el estudio HOKUSAI-VTE 30mg/día de endoxaban fue similar en efectividad a la warfarina en pacientes con ERC estadio 1 al 3, sin diferencias significantes en los eventos hemorrágicos. Los pacientes en hemodiálisis no eliminan la droga y no hay necesidad de dosis adicionales de edoxaban, si una dosis de 15 mg/d es administrada.

Tabla 1: Farmacocinética de los anticoagulantes

	WARFARINA	HBPM	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN	DABIGATRAN
Mecanismo de acción	Antagonista vitamina K	Potencia antitrombina III	Inhibidor directo FXa	Inhibidor directo FXa	Inhibidor directo FXa	Inhibidor directo trombina FII
Sitio de acción	Inhibe FII,VII,IX,X	Inhibe FIIa,IXa,Xa,Xia,XIIa	Inhibe FXa	Inhibe FXa	Inhibe FXa	Inhibe FII
Biodisponibilidad oral	99-100%	90% SC	80-100%	66%	62%	6-7%
Unión a proteína	99%	Variable	95%	87%	55%	35%
Eliminación o Clearance (%)	Renal:No HB: 100%	Renal:40% HB:60%	Renal:35% HB: 65%	Renal:27% HB: 73%	Renal:50% HB: 50%	Renal: 80% HB: 20%
Vida media (horas)	20-60	8-12	07-13	~12	10-14	12-17

Tabla 2: Dosis de los anticoagulantes orales directos según la falla renal

Anticoagulante oral (dosis)	Clearance de creatinina (ml/min)				
	Mayor 90	50-90	30-49	15-29	Menor 15 o diálisis
APIXABAN	5 mg BID	5 mg BID	5 mg BID	2,5 mg BID	No recomendado
RIVAROXABAN	20 mg/d	20 mg/d	15 mg/d	15 mg/d	No recomendado
EDOXABAN		60 mg/d	30 mg/d	30 mg/d	No recomendado
DABIGATRAN	150 mg BID	150 mg BID	110 mg BID	No recomendado	No recomendado

BID: 2 veces al día

Enfermedad hepática crónica

Aunque tradicionalmente las hemorragias son consideradas por muchos, la complicación fatal y más frecuente en los pacientes con disfunción hepática, cada vez más se conoce que los eventos trombóticos son una preocupación creciente.

El proceso hemostático normal está profundamente influenciado por la presencia de enfermedad hepática y sus complicaciones. En los pacientes con cirrosis, existe alteración en la síntesis de la mayoría de los factores de la coagulación y de los procesos fibrinolíticos, con alteración además del contaje de plaquetas por aumento del secuestro esplénico y hepático así como por mayor destrucción debido a la hipertensión portal, lo que se consideraba en el pasado, como una condición hipocoagulante y prohemorrágica. Sin embargo, nuevas evidencias han demostrado que los pacientes con cirrosis tienen una alteración hemostática más compleja ya que se produce una variación de los factores hemostáticos endoteliales vasculares y hepáticos (procoagulantes y anticoagulantes) tales como reducción de antitrombina III, proteína C y S e incremento del factor VIII y de Von Willebrand, generando una nueva situación llamada reequilibrio hemostático, con inclinación hacia eventos protrombóticos dependiendo de las condiciones de stress que presente el paciente como descompensaciones (encefalopatías o sangrado) o infecciones.

En la actualidad está bien aceptado que las pruebas de coagulación básicas como tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y tiempo de protrombina (TP), no representan verdaderamente el funcionamiento del sistema hemostático en pacientes con enfermedad hepática, quienes permanecen en reequilibrio hemostático ya que los sistemas pro y anti-hemostáticos cambian simultáneamente, por lo que la prolongación de los mismos, no predice riesgo de sangrado. Por ello aunque los pacientes con cirrosis presenten complicaciones hemorrágicas, éstas no se relacionan a falla hemostática sino son consecuencia de la hipertensión portal o debido a lesión vascular mecánica por procedimientos invasivos.

La prevalencia de ETEV en pacientes con cirrosis es altamente variable. Una reciente revisión sistemática reportó un riesgo 1,7 veces mayor de ETEV en los pacientes con cirrosis al compararlo con individuos sin cirrosis. En los pacientes con cirrosis admitidos al hospital, la incidencia de ETEV fue entre 1.2% a 7% y durante la estancia hospitalaria, la ocurrencia de ETEV fue de 0.5% a 7%.

Algunos estudios en pacientes con EHC han demostrado que el riesgo de desarrollar ETEV incrementa en aquellos con bajos niveles séricos de albúmina (menor 2-2,5 g/dl) y es independiente de la elevación del INR o de la trombocitopenia. Al parecer la albúmina sérica es un marcador de función de la síntesis hepática y de forma indirecta del imbalance de los niveles séricos de los factores anticoagulantes (antitrombina III, proteína C y S), lo cual explica el riesgo elevado de ETEV. Además al parecer la incidencia de ETEV no se relaciona con la severidad de la enfermedad hepática (score Child- Pugh o MELD). Otros factores de riesgo de ETEV incluyen: raza negra, malnutrición, portador de vía venosa central.

El puntaje Padua es una de las herramientas validadas en los pacientes con cirrosis para estratificar el riesgo de TVP y/o EP, considerando que un score > 3 significa mayor probabilidad de desarrollar TEV que aquel con score < 3. Otro modelo empleado es la puntuación de riesgo IMPROVE, donde los eventos trombóticos fueron significativamente más comunes si score ≥ 4.

En pacientes con cirrosis, la tromboprofilaxis con HBPM puede ser recomendada ya que éste fármaco tiene un razonable perfil de seguridad, sin embargo, su eficacia no es clara según algunos datos disponibles. Por otra parte, aunque los AVK están indicados en los pacientes con cirrosis, se deben tener algunas precauciones debido al estrecho rango terapéutico, las significantes interacciones con drogas, requerir de un monitoreo estricto del INR para evitar efectos adversos y mantener al paciente en rango terapéutico, conociendo además que este objetivo no está definido en los pacientes con cirrosis.

Datos de seguridad y eficacia de los ACODs en pacientes con cirrosis e indicación de tratamiento o profilaxis, incluída FA, ETEV, y trombosis de la vena porta, han sido favorablemente reportados en varios estudios retrospectivos. Los ACODs han demostrado similar perfil de seguridad que los anticoagulantes tradicionales (AVK, HBPM y HNF), es decir, igual o menores complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, el uso de dabigratan y rivaroxaban parecen estar asociados a mayor incidencia de sangrado gastrointestinal.

Un reciente estudio de cohorte, retrospectivo, llevado a cabo en pacientes con FA y EHC, comparando ACODs con warfarina demostró una significativa menor incidencia de isquemia cerebral y embolismo sistémico, muerte por todas las causas, sangrado mayor y resultados clínicos adversos netos, en

los pacientes que recibieron ACOD. Además considerando que los ACOD son menos dependientes del clearance hepático que la warfarina (ver tabla 1), éstos fármacos son una alternativa de tratamiento en pacientes con cirrosis. A pesar que los ACODs son una clase que tiene un perfil riesgo-beneficio similar o superior que la warfarina, la magnitud del riesgo para resultados de eficacia y seguridad pueden variar según cada ACOD, así al comparar con warfarina, el rivaroxaban tuvo menor perfil favorable para complicaciones como isquemia cerebral/ embolia sistémica, sangrado mayor y especialmente sangrado gastrointestinal mayor; por el contrario, aunque no hubo diferencias en los resultados de efectividad entre apixaban y rivaroxaban, el riesgo de sangrado mayor y gastrointestinal fue significativamente más elevado con éste último.

La European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) propone la clasificación Child-Pugh para guiar el uso de los ACODs en los pacientes con EHC. Este score es útil para evaluar el pronóstico del paciente con EHC y clasifica a los pacientes con leve (clase A), moderado (clase B) y severo (clase C) daño hepático. (Ver tabla 3)

En pacientes en riesgo de ictus por FA, con cirrosis y score Child.Pugh clase A y clase B, se recomienda el uso de ACOD debido a su perfil de seguridad y eficacia, por el contrario, en aquellos con score clase C, no se recomienda prescribir anticoagulación debido al riesgo elevado de sangrado en este grupo. Debido a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del rivaroxabán, no se recomienda su uso en pacientes con cirrhosis Child-Pugh clase B.

Tabla 3: Dosis de los anticoagulantes según score Child Pugh en pacientes con enfermedad hepática crónica

Child Pugh	HBPM	AVK	Anticoagulantes orales directos			
			Dabigatrán	Apixaban	Edoxabán	Rivaroxaban
Clase A	No requiere ajuste	No requiere ajuste	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Clase B	No requiere ajuste	Reducir dosis	Reducir dosis	Reducir dosis	Reducir dosis	No se recomienda
Clase C	No requiere ajuste	No se recomiendan				

HBPM: heparinas de bajo peso molecular AVK: Antagonistas de la vitamin K

REFERENCIAS

1. Aronis, K.N, Hylek, E.M. Evidence gaps in the era of Non–Vitamin K oral anticoagulants. J. Am. Heart Assoc. 2018;7:e007338
2. Rose, D.K, Bar, B. Direct oral anticoagulant agents: Pharmacologic profile, indications, coagulation monitoring, and reversal agents. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2018:2;2049–2058
3. Luca F, Oliva F, Abrignani MG, Di Fusco SA, Parrini I,et al. Management of patients treated with direct oral anticoagulants in clinical practice and challenging scenarios. J Clin Med 2023;12:5955-91
4. Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al. Haemostasis in chronic kidney disease. Nephrol

Dial Transplant. 2014; 29(1): 29–40
5. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. J Am Soc Nephrol 2008;19(1):135–140.
6. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. Am J Kidney Dis 2002; 39(5):1011–1017.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285(18):2370–2375
8. Gómez-Fernández P, Martín A, Arjona JD. Anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular. Nefrología 2021;41(2):137-153
9. Tanaka A, Inaguma D, Shinjo H, Murata M, Takeda A. Presence of atrial fibrillation at the time of dialysis initiation is associated with mortality and cardiovascular events. Nephron 2016;132(2):86–92.
10. Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, Imai S, Saito N, Shimada H et al. Clinical characteristics of hemodialysis patients with atrial fibrillation: the RAKUEN (Registry of atrial fibrillation in chronic kidney disease under hemodialysis from Niigata) study. J Cardiol 2016; 68(2):148–155
11. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation(ATRIA) study. Circulation. 2009; 119(10):1363–1369
12. Parker K, Ragy O, Hamilton P, Thachil J, Kanigicherla D. Thromboembolism in nephrotic syndrome: controversies and uncertainties. Res Pract Thromb Haemost 2023;e102162
13. Barbour SJ, Greenwaid A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerolunephritis. Kidney Int 2012;81:190-5.
14. Mahmoodi BK, Kate MK, Waanders F, Veeger N, Brouwer J, et al. High absolute risk and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome. Circulation 2008;117:224-30
15. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, Chung Y, Fine JP, Mahoney S, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. Kidney Int 2016;89:1111-8
16. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. J Am Coll Cardiol 2016; 67(24):2888–2899
17. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016; 149(2):315–352
18. Parker K, Hartemink J, Saha A, Mitra R, Lewis P, et al. A systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants in advanced chronic kidney disease. J Nephrology 2022;35:2015-2033
19. Kalicki R, Aregger F, Alberio L, et al. Use of the pentasaccharide fondaparinux as an anticoagulant during haemodialysis. Thromb Haemost. 2017; 98(12): 1200–1207
20. Domienik-Karlowicz J, Tronine O, Lisik W, Durlik M, Pruszczyk D,et al. The use of anticoagulants in chronic kidney disease: Common point of view of cardiologist and nephrologists. Cardiology J 2020;27(6):868-874
21. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Warfarin use and risk of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis: a metanalysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95(6):e2741
22. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. Circulation 2014;129(11):1196–1203
23. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018; 39(16): 1330–1393,
24. Knauf F, Chaknos CM, Berns JS, et al. Dabigatran and kidney disease: a bad

combination. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9): 1591–1597
25. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. Circulation.2015;131(11): 972–979
26. Klil-Drori AJ, Tagalakis V. Direct oral anticoagulants in end-stage renal disease. Semin Thromb Hemost. 2018; 44(4): 353–363
27. Siontis KC. Outcomes Associated with Apixaban Use in Patients with End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. Circulation. 2018; 138(15): 1519–1529
28. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Circulation 2016; 134(1):24–36.
29. Subhani M, Sheth A, Ahmed J, Wijayasiri P, Gardezi S, et al. Incidence and prevalence of venous thromboembolism in chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2022;215:19–29
30. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med 2011;365:147-156.
31. Leonardi F, De Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? Clin Mol Hepatol 2017;23(1):13-21
32. European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis, J. Hepatol. 2022;76(5):1151–1184
33. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2017;117(1):139–148
34. Omer Sultan M, Farooque U, Inam Khan M, Karimi S, Cheema O, Jaan A, et al. Frequency of venous thromboembolism in patients with liver cirrhosis. Cureus 2020;12(8):e9594
35. Zermatten MG, Fraga M, Calderara DB, Aliotta A, Moradpour D, Alberio L. Biomarkers of liver dysfunction correlate with a prothrombotic and not with a prohaemorrhagic profile in patients with cirrhosis. JHEP Rep 2020;2(4):100120
36. Moorehead KJ, Jeffres MN, Mueller SW. A retrospective cohort analysis of pharmacologic VTE prophylaxis and Padua prediction score in hospitalized patients with chronic liver disease. J Pharm Pract 2017;30(1):58–63
37. Lawal O, Aronow H, Shobayo F, Hume A, Taveira T, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Liver Disease: A Nationwide Cohort Study. Circulation. 2023;147:782–794
38. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral anticoagulation in patients with liver disease. J Am Coll Cardiol. 2018;71:2162–2175
39. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F; Faculty of the 7th International Coagulation in Liver Disease. Concepts and controversies in haemostasis and thrombosis associated with liver disease: proceedings of the 7th international coagulation in liver disease conference. Thromb Haemost. 2018;118:1491–1506
40. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. Gastroenterology 2017;152(5):1014–10122 e1.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

ANTICOAGULACIÓN EN TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

María Gracia Ramírez Guzmán

La trombosis venosa profunda es una entidad clínica frecuente que debe ser tratada oportunamente dado que existe el riesgo de presentar complicaciones mortales además de poder desarrollar el síndrome postrombótico que en ocasiones puede resultar discapacitante. Actualmente su tratamiento se diferencia en una fase aguda, un tratamiento a largo plazo y ocasionalmente un tratamiento extendido. La alternativa terapéutica dependerá de diversos factores, como las causas, riesgos de sangrado, gravedad de los síntomas y preferencia del paciente.

Cuando se establece el diagnóstico de la TVP se inicia el tratamiento de fase aguda, el cual tiene como objetivo principal limitar la progresión del trombo o su migración en forma de embolia (pulmonar frecuentemente), facilitando la lisis y de esta forma impedir la recidiva precoz. Esta primera fase comprende los primeros 5 a 10 días de tratamiento, sin embargo, con la incorporación de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en el tratamiento agudo este periodo puede varias entre 7 y 21 días (apixabán y rivaroxabán respectivamente). La segunda fase del tratamiento, comprende el periodo desde el final de la primera fase hasta los primeros 3 meses (en ocasiones se solapa con la fase aguda). El objetivo de esta fase es la lisis completa del trombo. En la última fase de tratamiento, también llamada anticoagulación ampliada (o tratamiento extendido) pretende que no se produzca la recidiva tromboembólica venosa tardía y comprende desde los 3-6 meses de tratamiento anticoagulante hasta el llamado tratamiento indefinido.

Duración del tratamiento anticoagulante

- En caso de TVP proximal provocada por cirugía, se sugiere terapia de anticoagulación durante 3 meses.
- En los pacientes con TVP proximal provocada por un factor de riesgo transitorio no quirúrgico, se recomienda terapia de anticoagulación durante 3 meses.
- En caso de TVP distal provocada por una cirugía o por un factor de riesgo transitorio no quirúrgico, se recomienda el tratamiento con anticoagulación durante 3 meses.
- En caso de TVP (distal o proximal aislada) no provocada, se recomienda el tratamiento con anticoagulación durante 3 meses. Después de 3 meses los pacientes deben ser evaluados para determinar la relación riesgo beneficio de la terapia prolongada, en caso de que el riesgo hemorrágico sea bajo se mantiene de manera indefinida con reevaluaciones periódicas y en caso de riesgo hemorrágico elevado recomiendan no continuar más allá de 3 meses.
- En pacientes con un primer episodio de TVP proximal no

provocada y que tiene un riesgo de hemorragia bajo o moderado se sugiere terapia anticoagulante extendida (sin fecha de interrupción programada) sobre la terapia de 3 meses. En caso de alto riesgo de hemorragia se recomienda 3 meses de anticoagulación. El sexo del paciente y el nivel de dímero D medido un mes después de suspender la terapia anticoagulante puede influir en la decisión de suspender o extender la terapia.

- En pacientes con un segundo episodio no provocado y que tiene riesgo de hemorragia bajo, moderado o alto se recomienda terapia anticoagulante extendida (sin fecha de interrupción programada) en lugar de 3 meses.
- En pacientes con TVP y cáncer activo ("trombosis asociada a cáncer") con bajo o alto riesgo de hemorragia, se recomienda la terapia anticoagulante extendida (sin fecha de interrupción programada) sobre la terapia de 3 meses. En todos los pacientes que reciben anticoagulación extendida se debe reevaluar la continuidad del tratamiento a intervalos periódicos (ej. anualmente).

Tratamiento en la fase aguda

Heparina no fraccionada (HNF): se estableció que la pauta más eficiente de tratamiento era la infusión de un bolo intravenoso de 80 UI/kg de peso seguido de una perfusión de 18 UI/kg/hora, recomendándose controles de su acción mediante la medición del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) inicialmente cada 6 h y posteriormente según el resultado de los controles. Los valores de TTPa con los que se considera que la heparina no fraccionada está en rango terapéutico son entre 1,5 y 2,5 veces el valor normal. La HNF tiene una vida media de eliminación más corta (aprox. 1 hora); es totalmente reversible y se prefiere en pacientes con índice de masa corporal (IMC) >40 kg/m2 o peso ≤ 50 kg o aquellos que tienen un aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min. Sin embargo, los niveles terapéuticos óptimos son difíciles de lograr dadas las grandes diferencias en los requisitos de dosificación entre los individuos. La HNF conlleva un riesgo 8 a 10 veces mayor de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) en comparación con la heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Heparinas de bajo peso molecular: permite la administración subcutánea, con una posología de administración cada 12 o 24 h ajustada simplemente al peso del paciente, salvo en determinadas circunstancias como en casos de insuficiencia renal, edades y pesos extremos, con al menos la misma eficacia que las HNF y con una mayor seguridad debido al bajo riesgo de hemorragias. No hay estudios que demuestren la utilidad de la actividad anti-Xa para modificar las dosis de HBPM. Una de las ventajas más importantes de este grupo es la posibilidad de tratar al paciente de forma extrahospitalaria1. A continuación, la posología de los fármacos más utilizados en nuestro medio:

- Enoxaparina 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas o 1,5 mg/

kg por vía subcutánea 1 vez al día. Ajustar dosis si ClCr es menor de 30 ml/min.

- Bemiparina: menos de 50 kg 5000 UI/d; 50-70 kg 7.500 UI/d; 70-100 kg 10.000 UI/d; 100-120 kg 12.500 UI/d; mayor a 120 kg ajustar a 115 UI/kg.

Durante la fase aguda, se puede utilizar la Heparina No Fraccionada o la Heparina de Bajo Peso Molecular como terapia puente cuando se planea el uso de fármacos convencionales como los Antagonistas de Vitamina K (acenocumarol y warfarina).

Anticoagulantes orales directos (ACOD): los fármacos más utilizados de este grupo son rivaroxabán y apixabán. En los pacientes con TVP en los que se inicia tratamiento con apixabán este debe ser prescrito, durante 7 días, a una dosis de 10 mg/12 h; es una alternativa en la terapia convencional para TVP debido al bajo riesgo de mortalidad y hemorragias mayores y no mayores descrito en ensayos aleatorizados donde se compara con el uso de HBPM/AVK. En el caso de rivaroxaban se utiliza una dosis superior a la dosis habitual, 15 mg/12 h y la duración del tratamiento a esa dosis es de 21 días. Por otro lado, dabigatrán parece ser eficaz en el tratamiento a corto y largo plazo de la TVP según los ensayos RECOVER, REMEDY, RESONATE y RECOVER II, la dosis recomendada es de 150 mg cada 12 horas, sin embargo, debe usarse con precaución en poblaciones de pacientes seleccionadas como edad avanzada, fibrilación auricular u otros factores de riesgo cardíaco.

Tratamiento a largo plazo

Dicumarínicos: entre los fármacos más conocidos en nuestro medio warfarina y acenocumarol (antagonistas de vitamina k), durante muchos años considerados en el esquema estándar de tratamiento a largo plazo de la TVP. Son medicamentos de fácil administración por su presentación oral y de bajo costo, sin embargo, tienen un mecanismo de acción lento que requiere de hasta 10 horas para el acenocumarol y 42 horas para warfarina lo que necesita la administración de otro medicamento en la fase aguda, generalmente HBPM para conseguir su efecto anticoagulante. Dado que hay gran variabilidad en la dosis entre pacientes y un rango terapéutico muy estrecho es necesario realizar controles de laboratorios, mediante la medición del international normalized ratio (INR), el cual se realiza 2 a 3 días después de la primera dosis. De no realizarse este seguimiento se corre el riesgo de sobredosificación lo que puede conllevar a eventos hemorrágicos y/o subdosificación que resulta en fracaso en la prevención de recidivas. Un resultado de INR entre 2,0 y 3,0 determina que el paciente se encuentra anticoagulado e indica el final del tratamiento parenteral con HBPM. Otra característica importante de estos medicamentos son las múltiples interacciones farmacológicas y alimentos con alto contenido de vitamina k. La dosis inicial de estos fármacos es de 2-3 mg diarios para acenocumarol y 5 mg diarios para warfarina.

Anticoagulantes de acción directa: los nuevos anticoagulantes orales son una excelente alternativa, ofrecen una opción simplificada y sin controles por lo que los ensayos realizados plantean reemplazar los esquemas terapéuticos estándar con este grupo.

- En el caso de rivaroxabán la dosis recomendada es de 15 mg/12 h durante los primeros 21 días de tratamiento, continuado con 20 mg/día. Reducir a 15 mg/d si ClCr 30-50 ml/min y no se recomienda si ClCr es menor a 15 ml/min Según los ensayos EINSTEIN-DVT y EXT ofrece una forma simple (monoterapia) y resulta ser eficaz y seguro en comparación a los esquemas de HBPM seguida de warfarina tanto en la fase aguda como a largo plazo.
- Apixabán; a dosis de 10 mg/12 h durante 7 días en la fase de tratamiento agudo, seguido de 5 mg/12 h. Reducir a 2,5 mg/12 h si ClCr 15-30 ml/min o ≥ 2 criterios: creatinina mayor a 1,5 mg/dl, peso ≤ 60 kg, edad ≥ 80 años. No se recomienda si ClCr es menor a 15 ml/min.
- Dabigatrán; dosis fija de 150 mg/12 h, en aquellos casos donde la edad sea mayor a 75 años o inhibidor potente de la glicoproteína P disminuir la dosis a 110 mg/12 h. Está contraindicado si ClCr es menor de 30 ml/min.
- Edoxabán: dosis fija de 60 mg/d, con ajuste a 30 mg/d sólo en el caso de pacientes con ClCr 30-50 mL/min, peso inferior a 60 kg o si reciben un inhibidor potente de la glicoproteína P. No se recomienda si ClCr es menor de 15 ml/min.

Heparinas de bajo peso molecular: su uso como alternativa dentro del tratamiento a largo plazo es limitada dado factores como los costos y disconfort por la vía de administración que adicionalmente requiere personal capacitado. Su eficacia ha quedado demostrada, sin embargo, se prefieren aquellas con una administración diaria y las dosis recomendadas son similares al de fase aguda. En algunas circunstancias como en la TVP asociada a cáncer y en las pacientes embarazadas este esquema terapéutico es el más recomendable.

Tratamiento extendido

Está recomendado en casos de TVP no provocada o idiopática o asociada a situaciones especiales como cáncer. Tiene con objetivo principal prevenir la recidiva tromboembólica y ocasionalmente es indefinida por lo que es necesario evaluar anualmente el riesgo de hemorragias y eventos tromboembólicos.

Inicialmente el tratamiento extendido se realizaba con AVK dada la eficacia de este grupo, sin embargo, los efectos secundarios descritos conllevaron a realizar dos grandes estudios comparativos de la eficacia de la aspirina a dosis de 100 mg/d frente a un grupo placebo (ASPIRE y WARFASA). Estos ensayos arrojaron como resultado una disminución no significativa de los eventos recurrentes con un riesgo no inferior de eventos hemorrágicos a

los evidenciados con el tratamiento placebo. En vista de que estos estudios no fueron comparativos con warfarina u otro AVK no se consideraron con lo suficientemente fuertes para considerar la aspirina como una alternativa terapéutica.

Los ACOD son la alternativa más eficaz y segura en el tratamiento extendido para TVP, su seguridad y eficacia queda de manifiesto en los múltiples ensayos clínicos comparativos frente a grupo placebo, aspirina y warfarina.

En el caso de rivaroxabán la dosis utilizada es de 10 o 20 mg/d y con apixabán de 2,5 o 5 mg/12 hrs. durante 12 meses de tratamiento extendido.

REFERENCIAS

1. Trujillo Santos A.J. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. Rev Clin Esp. 2020; 220 (S1): 57-68.
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Chest Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016; 149:315-52.
3. Montes R, Guevara D, Loor M. Trombosis venosa profunda. Dom Cien. 2022 sep 29; Vol 8 (3): 2496-2509.
4. Agnelli G, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369:799-808.
5. Schulman S, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2009; 361:2342-2352.
6. Investigators EINSTEIN. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363:2499-2510.
7. Investigators ASPIRE. Low-Dose Aspirin for eventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012; 367:1979-1987.
8. Investigators WARFASA. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012; 366:1959-1967.

TRATAMIENTO DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR EN PACIENTE HEMODINÁMICAMENTE ESTABLE

Luis López Gómez

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), presentada clínicamente como la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la tromboembolia pulmonar (TEP), es el tercer trastorno agudo cardiovascular más frecuente, por detrás del infarto agudo de miocardio y el evento cerebrovascular y afecta a alrededor del 5% de la población a lo largo de su vida.

La tromboembolia pulmonar (TEP) en muchas oportunidades implica un verdadero reto diagnóstico. Esto es debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde casos en los cuales el paciente está oligosintomático, hasta el otro extremo, en el cual hay un cuadro clínico florido y en quien el diagnóstico es más sencillo.

Es por eso, que, en pacientes con factores de riesgo predisponentes a padecer una TEP, hay que tener un elevado índice de sospecha, para actuar lo más precozmente posible, evitando así complicaciones no deseadas.

El patrón temporal de presentación es el siguiente:

- Aguda: Síntomas y signos presentes inmediatamente post obstrucción del vaso pulmonar
- Subaguda: Desarrollo del TEP días o semanas posteriores a la obstrucción vascular
- Crónica: Desarrollo lento de síntomas de hipertensión pulmonar por muchos años.

El TEP hemodinámicamente estable, engloba el espectro de los pacientes que presentan una TEP pequeña, levemente sintomático o asintomático y a veces, con una hipotensión leve que se estabiliza con fluidoterapia, o que presentan disfunción del ventrículo derecho (VD). Incluye también pacientes sin inestabilidad hemodinámica y con función ventricular normal los cuales constituyen la gran mayoría de ellos.

MANEJO DEL PACIENTE ESTABLE CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR

Una vez hecho el diagnóstico de TEP, se debe proceder a determinar la situación de estabilidad y el riesgo del paciente. Las características del paciente (antecedentes, enfermedades concomitantes) y la presencia y gravedad de la disfunción del VD determinada por un ecocardiograma de emergencia, representan los elementos pronósticos clave.

Estableceremos la conducta terapéutica mediante pasos a seguir, los cuales exponemos a continuación.

1- Es necesario inicialmente establecer si el paciente se encuentra

inestable hemodinámicamente o no y esto se determina según la presencia o no de los siguientes parámetros:

a- Ha sufrido parada cardíaca con resucitación exitosa
b- Shock obstructivo con presión arterial sistólica <90 mmHg o necesidad de uso de vasoactivos para alcanzar una presión >90 mmHg a pesar de un estado de llenado adecuado, e hipoperfusión orgánica (estado mental alterado, piel fría y húmeda, oliguria/ anuria, elevación de lactato sérico)
c- Hipotensión persistente: PA sistólica <90 mmHg o caída de la PA sistólica > de 40 mmHg, que dura más de 15 minutos y no es causada por arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis.

Esta condición afortunadamente no es frecuente, constituyen alrededor del 5% de los casos y son pacientes que deberían ser sometidos a terapia de reperfusión inmediata.

2- La mayoría de los pacientes se presentan sin inestabilidad hemodinámica y deben estratificarse, utilizando para ello, dos categorías de herramientas:

a- Criterios clínicos, específicamente la escala sPESI (índice simplificado de la gravedad de la embolia pulmonar) o la regla de decisión HESTIA.
b- Detección de disfunción del VD mediante métodos de imagen y es particularmente útil en la emergencia el uso del ecocardiograma transtorácico y/o determinaciones de laboratorio entre las cuales son importantes los valores de Troponina y el NT-pro-BNP.

El sPESI sirve para identificar a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a 30 días. Solo la escala HESTIA permite al médico decidir si tratar ambulatoriamente al paciente u hospitalizarlo para tratamiento más intensivo cuando cumpla algún criterio de la escala. Para los pacientes de riesgo intermedio, se recomienda el tratamiento hospitalario, pero, los pacientes en riesgo intermedio con disfunción ventricular o presencia de biomarcadores de lesión miocárdica (Troponina y/o NT-pro-BNP elevados), se clasifican como de riesgo intermedio alto y deben ser sometidos a monitoreo hemodinámico continuo y eventualmente son candidatos a terapia de reperfusión de rescate, en caso de colapso hemodinámico.

A continuación, presentamos las escalas de sPESI (Tabla 1) y HESTIA (Tabla 2) y sus respectivas puntuaciones.

Como se comentó anteriormente, la presencia de uno de los items del Score HESTIA, impide el tratamiento ambulatorio del paciente.

Una vez definida la condición y el riesgo del paciente, se tomarán las medidas terapéuticas adecuadas.

Tabla 1. Índice de Severidad de Tromboembolia Pulmonar Simplificado(sPESI)	
Edad > 80 años	1
Cáncer	1
Insuficiencia cardíaca crónica o enfermedad pulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca 110/min	1
Presión arterial sistólica <100	1
Saturación de O_2 <90%	1

Puntuación de Severidad de Tromboembolia Pulmonar Simplificado	
Riesgo de mortalidad a 30 días 0%	0
Riesgo de mortalidad a 30 días 10.9%	≥1

Tabla 2. Score HESTIA para decidir tratamiento ambulatorio u hospitalizado
• Condición es hemodinámicamente inestable
• Paciente considerado para estrategia de reperfusión
• Alto riesgo de sangrado
• Requerimientos de oxígeno suplementarios
• Necesidad de analgesia intravenosa
• Diagnóstico de TEP en paciente anticoagulado
• Otras razones médicas para su hospitalización
• Inadecuado soporte social a su egreso
• Depuración de creatinina <30 ml/min

En el caso de haber sospecha de TEP en pacientes sin inestabilidad hemodinámica (estables), se propone la siguiente conducta terapéutica:

1- Estratificación del riesgo de muerte precoz u hospitalaria a los 30 días
2- Tratamiento según el riesgo y en pasos claramente establecidos

Entonces, para el tratamiento del cuadro de TEP se debe clasificar al paciente en alguna de las categorías de riesgo previamente mencionadas (Escala sPESI y HESTIA) y las cuales, determinarán la urgencia y el tipo de tratamiento a seguir, ya que permiten estimar como ya mencionamos, el riesgo de muerte inmediata y riesgo de muerte en los próximos 30 días. Más allá de esto, el riesgo de muerte precoz se puede deducir según los parámetros que se describen en la tabla que presentamos a continuación, donde se describen las categorías de riesgo: (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación de la gravedad de la embolia pulmonar y el riesgo de muerte precoz (Hospitalaria y a los 30 días)

Riesgo de muerte precoz	Indicadores de riesgo			
	Inestabilidad hemodinámica[a]	Parámetros clínicos de la TEP y/o comorbilidades: Clase PESI III-V o sPESI ≥ 1	Disfunción del VD en ETT o en Angio-TC[b]	Alta concentración de Troponina cardíaca[c]
Alto	+	(1)[d]	+	(+)
Intermedio alto	-	+[e]	+	+
Intermedio bajo	-	+[e]	Uno positivo o ninguno	Uno positivo o ninguno
Bajo	-	-	-	Opcional. Si se realiza, negativa

a- Una de las siguientes presentaciones clínicas: parada cardíaca, shock obstructivo (presión arterial sistólica <90 mmHg o necesidad de uso de vasoactivos para alcanzar una presión >90 mmHg a pesar de un estado de llenado adecuado, e hipoperfusión orgánica (estado mental alterado, piel fría y húmeda, oliguria/anuria, elevación de lactato sérico) o hipotensión persistente PA sistólica <90 mmHg o caída de la PA sistólica > de 40 mmHg, que dura más de 15 minutos y no es causada por arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis.

b- Los hallazgos se describen

c- Puede tener importancia otros biomarcadores de severidad como el NT-pro-BNP elevado ≥ 600 ng/l

d- La evidencia de TEP confirmada con Angio-TC y/o la presencia de disfunción del VD por ETT, es suficiente para clasificar al paciente como de alto riesgo y hace innecesario utilizar el score sPESI o la determinación de troponinas cardíacas u otros biomarcadores cardíacos

e- En el ETT o en Angio-TC puede estar presente signos de disfunción ventricular derecha, a pesar de un Score sPESI de 0 y hasta que se aclaren estas discrepancias, el paciente se debe clasificar como de riesgo intermedio

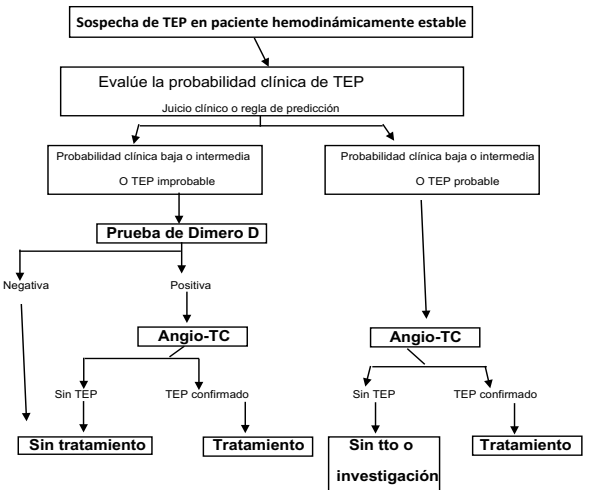
Modificado de Konstantinides SV et al. Guía ESC 2019 para el Diagnóstico y Tratamiento de la embolia pulmonar aguda Rev Esp de Card 2020; 73(6): 497.e1-497.e58

No hay dudas con respecto a que los pacientes con riesgo alto y riesgo intermedio alto deben ser tratados en hospitalización.

En los pacientes de riesgo intermedio bajo se pueden hacer consideraciones acerca de si se deben tratar en hospitalización o ambulatoriamente y en los pacientes con riesgo bajo, la tendencia actual especialmente por reducción de costos, es tratarlos ambulatoriamente.

En cuanto al tratamiento, se debe abordar al paciente de una manera integral, siguiendo el esquema que se muestra en la figura a continuación. (Figura 1)

Figura 1. Conducta ante posible TEP hemodinámicamente estable



Modificado de Konstantinides SV et al. Guía ESC 2019 para el Diagnóstico y Tratamiento de la embolia pulmonar aguda Rev Esp de Card 2020; 73(6): 497.e1-497.e58

TRATAMIENTO DE LA EMBOLIA PULMONAR DE RIESGO INTERMEDIO

En la mayoría de los casos de pacientes hemodinámicamente estables y en riesgo intermedio o bajo, no es necesario aplicar una estrategia de reperfusión y es suficiente con proceder a anticoagulación parenteral y/u oral. Es importante destacar, que, a diferencia de otras patologías agudas, en el TEP agudo no hay reglas en cuanto al tiempo “puerta -aguja” para anticoagulación o reperfusión.

Es necesaria una monitorización estricta del paciente que presenta en el ecocardiograma transtorácico o en la Angio-TC signos de disfunción del VD y que presentan conjuntamente una prueba elevada de troponina y/o NT-pro-BNP, debido al riesgo latente de colapso circulatorio y/o colapso hemodinámico. En esta situación pudiese ser necesario, un tratamiento de reperfusión por trombolisis sistémica o dirigida por catéter, según la severidad de la descompensación hemodinámica. El tiempo que transcurre entre la aleatorización y la descompensación según el estudio PHEITO es de aproximadamente 1.79 ±1.60 días y es por ello, que, en los pacientes de riesgo intermedio, se recomienda mantener la anticoagulación parenteral con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) durante 2 a 3 días y asegurarse de su completa estabilidad, antes de hacer el cambio a anticoagulación oral, es necesario destacar, que en la actualidad, con los nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD), se pueden iniciar algunos de ellos desde el momento de hacer el diagnóstico, con buenos resultados.

TRATAMIENTO DE LA EMBOLIA PULMONAR DE BAJO RIESGO

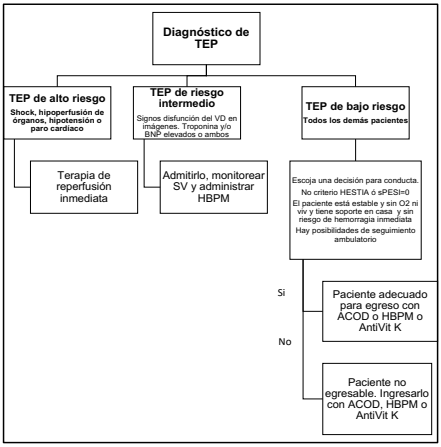
De una manera general, se puede considerar el alta precoz de un paciente con TEP agudo y su tratamiento ambulatorio, siempre que se cumplan tres requisitos:

a- Si el riesgo de muerte precoz o complicaciones graves relacionadas la TEP es bajo
b- Ausencia de comorbilidades graves o agravantes que requieran la hospitalización del paciente
c- El paciente puede recibir atención ambulatoria y cumplir adecuadamente el tratamiento anticoagulante, de acuerdo a su posible adherencia al tratamiento, a las condiciones del sistema de salud y a su entorno social

Es necesario insistir en que, si el paciente presenta uno de los criterios del Score HESTIA, es absolutamente necesario, tratarlo en hospitalización. La escala PESI y su forma simplificada, también evalúan el riesgo de muerte a 30 días mediante el uso de parámetros clínicos, pero, contiene una lista menos extensa de condiciones agravantes que el Score HESTIA lo que hace a este, de mayor utilidad clínica. Además, es importante antes del egreso a tratamiento ambulatorio, tener totalmente claro, que no hay disfunción ventricular ni trombos en el VD mediante los estudios de imágenes (Ecocardiograma y/o Angio-TC). La mayoría de este grupo de pacientes pueden ser tratados con uno de los nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD).

En la figura a continuación (Figura 2) se resume esquemáticamente el tratamiento que hemos descrito.

Figura 2. Tratamiento de TEP según categoría de riesgo.


Diagnóstico de TEP
TEP de alto riesgo
Shock, hipoperfusión de órganos, hipotensión o paro cardiaco
TEP de riesgo intermedio
Signos disfunción del VD en imágenes. Troponina y/o BNP elevados o ambos
TEP de bajo riesgo
Todos los demás pacientes
Terapia de reperfusión inmediata
Admitirlo, monitorear SV y administrar HBPM
Escoja una decisión para conducta.
No criterio HESTIA ó sPESI=0
El paciente está estable y sin O2 ni viv y tiene soporte en casa y sin riesgo de hemorragia inmediata
Hay posibilidades de seguimiento ambulatorio
Si
Paciente adecuado para egreso con ACOD o HBPM o AntiVit K
No
Paciente no egresable. Ingresarlo con ACOD, HBPM o AntiVit K

SV= Signos vitales VD= Ventrículo derecho ACOD= Anticoagulantes orales directos.
HPBM= Heparina bajo peso molecular
Modificado de Kahn SR, de Wit K. Pulmonary embolism. N Engl J Med. 2022;387(1):45-47

TRATAMIENTO CRÓNICO Y PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS

El objetivo de la anticoagulación posterior al episodio de TEP, es la prevención de la recurrencia de la TVP si esta fue la causa del cuadro agudo.

Para ello, el advenimiento de los ACODs ha sido muy beneficioso, ya que permiten un tratamiento prolongado sin necesidad de hacer controles del nivel de actividad como con los antagonistas de la vitamina K y además el riesgo de eventos hemorrágicos es menor con los ACODs.

La selección del ACOD dependerá de las características de cada paciente, de la experiencia del médico en el uso del medicamento y de las propiedades farmacológicas del producto. Se prefieren los antagonistas de la vitamina K en pacientes con daño renal o hepático y en pacientes con síndrome de Antifosfolípidos que son triple positivo (anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico y anticuerpos anti βglicoproteína I).

El riesgo de nuevos eventos de TEP, se resume en la tabla a tabla No.4

Tabla 4. Categorización de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa basada en el riesgo de recurrencia a largo plazo

Riesgo estimado de recurrencia a largo plazo	Categoría de los factores de riesgo de la TEP inicial	Ejemplos
Bajo (<3% al año)	Factores importantes, transitorios o reversibles, asociados con un aumento de más del 10% del riesgo de ETEV inicial (comparada con pacientes sin ese factor de riesgo)	Cirugía con anestesia general > 30 minutos Reposo en cama en el hospital ≥ a 3 días debido a una enfermedad aguda o a una exacerbación aguda de una enfermedad crónica Traumatismo con fracturas
Intermedio (3-8% al año)	Factores transitorios o reversibles asociados con un aumento menor del 10% del riesgo de ETEV inicial	Cirugía menor (< 30 minutos de anestesia) Ingreso hospitalario < 3 días por enfermedad aguda Tratamiento con anticonceptivos orales u hormonas femeninas Embarazo o puerperio Reposo en cama fuera del hospital ≥3 días por enfermedad aguda Lesión en extremidades inferiores (no fracturas) asociada con movilidad reducida ≥3 días Vuelos de larga distancia
	Factores de riesgo persistentes no malignos	Enfermedad intestinal inflamatoria Enfermedad autoinmunitaria activa
	Factor de riesgo no identificable	
Alto (>8% al año)		Cáncer activo Uno o más episodios de ETEV previos en ausencia de un factor de riesgo importante, transitorio o reversible Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos

TEP= Tromboembolia pulmonar ETEV= Enfermedad tromboembólica venosa
Modificado de S.V. Konstantinides et al. / Rev Esp Cardiol. 2020;73(6): 497.e1–497.e58

La duración del tratamiento con antagonistas de vitamina K se rige por tres principios básicos:

1- Todos los pacientes que han padecido un TEP deben recibir tratamiento por lo menos durante tres meses.
2- Tras la retirada del tratamiento anticoagulante, el riesgo estimado es similar a si se retira después de los 3 a 6 meses, comparado con períodos de tratamiento más largos.
3- El tratamiento anticoagulante oral prolongado, reduce el riesgo de recurrencia de la ETEV en al menos un 90%, pero este beneficio

está contrarrestado parcialmente por el riesgo de hemorragia.

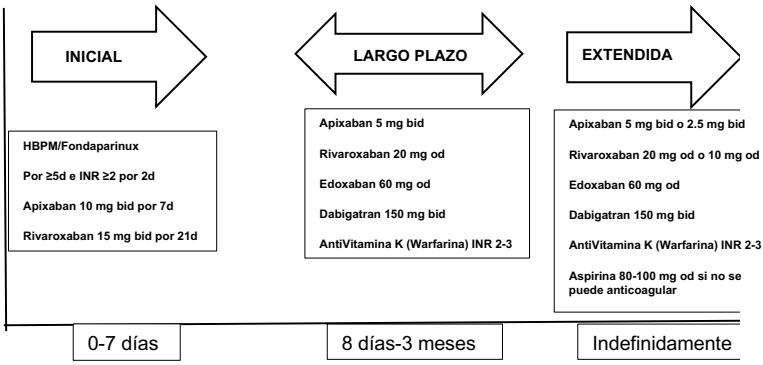
La tasa de recurrencia a largo plazo en las TEP no provocadas, puede alcanzar 30% a los 8 a 10 años. Prolongar la anticoagulación 6-18 meses, no tiene ningún efecto en la tasa de recurrencia de ETEV, pero, reduce el riesgo de TEP recurrente hasta en un 80%, sin embargo, se asocia con un riesgo aumentado de hemorragia mayor. La guía europea recomienda la anticoagulación más allá de los tres meses en los pacientes con ETEV recurrente sin factores de riesgo reversibles y se debe considerar en los pacientes con un primer episodio de TEP sin un factor de riesgo identificable, o asociado a un factor de riesgo persistente. Es por ello, que la duración de la profilaxis debe decidirse individualmente según el tipo de paciente. Como ejemplo tenemos los casos de pacientes con cáncer activo, con trombofilia de alto riesgo, quienes serían candidatos a anticoagulación prolongada.

El aumento del Dímero D luego de un mes de suspenderse el tratamiento anticoagulante, puede hacer necesario reiniciar el mismo.

La cuestión clínica más importante, es hacer la adecuada selección para los pacientes candidatos a anticoagulación prolongada o permanente. Esto se ha simplificado con la aparición en el armamentario terapéutico de los ACODs como se mencionó con anterioridad, ya que presentan menores riesgos de hemorragia en el largo plazo y más fácil administración e inclusive, se ha evidenciado que la reducción de la dosis a los 6 meses del ACOD mantiene su eficacia preventiva. La participación del paciente en la decisión es fundamental para optimizar y mantener la adherencia al tratamiento.

En la figura a continuación, se muestra un esquema práctico acerca de cómo proceder con la anticoagulación a lo largo del proceso del tratamiento y prevención del TEP y de la TVP. (Figura 3)

Figura 3. Fases de la anticoagulación


INICIAL
LARGO PLAZO
EXTENDIDA
HBPM/Fondaparinux
Por ≥5d e INR ≥2 por 2d
Apixaban 10 mg bid por 7d
Rivaroxaban 15 mg bid por 21d
Apixaban 5 mg bid
Rivaroxaban 20 mg od
Edoxaban 60 mg od
Dabigatran 150 mg bid
AntiVitamina K (Warfarina) INR 2-3
Apixaban 5 mg bid o 2.5 mg bid
Rivaroxaban 20 mg od o 10 mg od
Edoxaban 60 mg od
Dabigatran 150 mg bid
AntiVitamina K (Warfarina) INR 2-3
Aspirina 80-100 mg od si no se puede anticoagular
0-7 días
8 días-3 meses
Indefinidamente

REFERENCIAS

1. Arias-Rodríguez F, Armijos-Quinteros D, Beltrán-Vineza DA, Córdova -Macías DE, et al. Diagnóstico y tratamiento de Tromboembolia Pulmonar. Revisión bibliográfica. Rev Mex Angiol 2022; 50(3): 96-109
2. Duffett L, Castellucci L, Forgie M. Pulmonary embolism: update on management and controversias. BMJ 2020; 370:m2177
3. Fields J, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan C, et al. Transthoracic echocardiography for diagnosing pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr 2017; 30(7): 714-23. e4
4. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sánchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008; 100:943-948
5. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary embolism. N Engl J Med. 2022;387(1):45-47
6. Konstantinides SV, Meter G, Becattini C, Bueno H, Geersing G, Harjola V, et al. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. Guía ESC 2019 para el Diagnóstico y Tratamiento de la embolia pulmonar aguda Rev Esp de Card 2020; 73(6): 497.e1-497.e58
7. Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for Patients with intermediate-risk pulmonay embolism. N Engl J Med. 2014; 370:1402-1411
8. Duffett L. Deep Venous Thrombosis (In the Clinic). Ann.org. doi:/AITC202209200
9. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al., for the PREPIC2 Study Group. Effect of retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. JAMA 2015;313;1627-1635

TRATAMIENTO DE LA EMBOLIA PULMONAR EN EL PACIENTE HEMODINÁMICAMENTE INESTABLE.

Carla Hernández

La embolia pulmonar masiva se caracteriza por inestabilidad hemodinámica abrupta, causada por disfunción aguda del ventrículo derecho, secundaria a vasoconstricción y obstrucción arterial pulmonar, incremento de las resistencias vasculares pulmonares y aumento de la poscarga del ventrículo derecho.

Los pacientes que se presentan con shock o hipotensión luego de paro cardio respiratorio, con falla ventricular derecha (VD) aguda o en los que se visualizan trombos en la arteria pulmonar principal al momento del diagnóstico, pertenecen al grupo de alto riesgo o inestable y su mortalidad a corto plazo es mayor al 15%.

La inestabilidad hemodinámica puede definirse de acuerdo con la presencia de los siguientes factores:

Parada cardiaca: necesidad de reanimación cardiopulmonar

Shock obstructivo: presencia de hipotensión arterial (o necesidad de vasopresores para mantenerla por encima de 90 mmHg) e hipoperfusión sistémica (alteración del estado mental, oligoanuria, aumento del lactato)

Hipotensión persistente: presión arterial sistólica <90 mmHg, hipotensión que requiere soporte vasopresor o disminución de la presión arterial sistólica >40 mmHg durante al menos 15 minutos, no debida a sepsis, hipovolemia o arritmia cardiaca.

Estrategias terapéuticas

Soporte respiratorio

La hipoxemia es una de las características del paciente grave y se debe fundamentalmente al desajuste entre ventilación y perfusión. La administración suplementaria de oxígeno está indicada para pacientes con embolia pulmonar y una SaO2 < 90%. Se puede considerar la oxigenoterapia de alto flujo (cánula nasal de alto flujo y la ventilación mecánica en casos de inestabilidad extrema (como la parada cardiaca). En particular, la presión intratorácica positiva inducida por la ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar el bajo gasto cardiaco causado por insuficiencia del Ventrículo derecho (VD) en pacientes con TEP de riesgo alto, por lo que se debe aplicar con precaución la presión espiratoria final positiva teniendo en cuenta que la corrección de la hipoxemia no será posible sin reperfusión pulmonar simultánea.

Asistencia hemodinámica

La insuficiencia aguda del VD que produce bajo gasto cardiaco sistémico, es la causa principal de muerte de los pacientes con TEP inestable. Si la presión venosa central es baja, una carga de fluidos moderada 500 ml puede

servir para aumentar el índice cardiaco. No administre carga de volumen si las presiones están aumentadas, como lo sugieren los siguientes datos clínicos:

- Distensión venosa yugular marcada
- PVC > 12 mmHg
- Dilatación severa del VD por Eco transtorácico (EcoTT)
- Ausencia de colapso de la vena cava por ultrasonido.

Manejo del volumen:

Administrar con precaución una carga de fluidos (salino o Ringer lactato) 250- 500 ml durante 15-20 min. Considerar para pacientes con presión venosa central normal-baja (debido, por ejemplo, a hipovolemia)

Uso de Vasopresores e inotrópicos

El mantenimiento de la perfusión sistémica y del gasto cardíaco puede requerir una titulación cuidadosa de vasopresores, inotrópicos y manejo de la precarga. Con frecuencia es necesario el uso de vasopresores en paralelo con un tratamiento de reperfusión farmacológico, quirúrgico, intervencionista o mientras se espera a realizarlo. La norepinefrina es el vasopresor de elección, puede estabilizar los parámetros hemodinámicos sistémicos al mejorar la interacción sistólica ventricular y la perfusión coronaria, sin causar cambios en la resistencia vascular pulmonar. Su uso debería limitarse a pacientes en shock. Se puede considerar el uso de dobutamina para pacientes con EP inestable, índice cardiaco bajo y presión arterial normal; sin embargo, aumentar el índice cardiaco puede agravar el desajuste entre la ventilación y la perfusión por la redistribución del flujo de vasos parcialmente obstruidos a vasos no obstruidos.

Las dosis y los fármacos más utilizados son:
Norepinefrina: 0,2 a 1,0 mcg/kg/min
Dobutamina: 2 a 20 mcg/kg/min

Asistencia circulatoria mecánica y oxigenación

Dada la alta y continua mortalidad asociada con la EP, ha habido un interés continuo en utilizar la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) para proporcionar soporte de oxigenación y así mejorar rápidamente la hipoxia y descargar la presión del ventrículo derecho (VD), con el fin de mejorar los resultados. Se pueden emplear dos modalidades: ECMO veno-arterial, el cual es un proceso confiable para disminuir la sobrecarga del VD y mejorar su función, permitiendo así la estabilidad hemodinámica y la restauración de la oxigenación del tejido y la ECMO veno-venosa, que puede favorecer la oxigenación, pero no está diseñada para soporte circulatorio. El uso temporal de asistencia cardiopulmonar mecánica, fundamentalmente oxigenador extracorpóreo de membrana se asocia con una alta incidencia de complicaciones si se usa durante periodos largos (> 5 a 10 días), como hemorragias e infecciones. Los resultados dependen tanto de la experiencia del centro como de la selección de los pacientes. Se debe considerar el aumento de riesgo hemorrágico relacionado con la necesidad de acceso vascular, particularmente en pacientes

sometidos a trombólisis. Actualmente, el uso de ECMO como técnica individual combinada con anticoagulación es controversial.

Para los pacientes con EP y colapso circulatorio refractario o parada cardiaca, que reciban de entrada un ECMO, el tratamiento de reperfusión de elección debería ser la embolectomía quirúrgica o percutánea sobre la fibrinólisis.

Anticoagulación

La heparina no fraccionada (HNF) se indica a los pacientes con inestabilidad manifiesta o descompensación hemodinámica inminente, para los que es necesario el tratamiento de reperfusión primaria; también se recomienda en pacientes con disfunción renal (aclaramiento de creatinina [CrCl] menor 30 ml/min) y en obesos. La dosis se ajusta para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPTa), dos veces por arriba del límite normal. La heparina se debe suspender tan pronto como se tome la decisión de trombólisis, y reiniciarse posteriormente. Se debe obtener un control de TPTa posterior, y de ser menor a 80 segundos (el doble del valor normal superior), reiniciar la infusión de heparina sin bolo inicial; si el TPTa es mayor a 80 segundos, repetir la determinación cada 4 horas hasta obtener el valor deseado (HNF). Bolo de 80UI/kg e infusión continua 18UI/kg/hora.

Trombólisis sistémica

Los agentes fibrinoliticos promueven activamente la hidrólisis de la fibrina ya que convierten al plasminógeno del paciente en plasmina. Su administración se asocia con mejoría de diversos parámetros hemodinámicos (disminución de la presión arterial pulmonar, de la resistencia pulmonar y de la diferencia arterio-venosa de oxígeno). El mayor beneficio se observa cuando el tratamiento se inicia en las primeras 48 horas desde la aparición de los síntomas, aunque la trombólisis puede ser útil para pacientes que han tenido síntomas durante 6-14 días.

En los pacientes con EP aguda, la terapia trombolítica debe administrarse por un acceso venoso periférico como procedimiento estandarizado. Si se llegara a requerir la colocación de un catéter central para la administración adicional de medicamentos, deberá ser colocado en un sitio compresible (yugular interna, o vena femoral) usando asistencia por ultrasonido para minimizar la punción arterial accidental y el riesgo de sangrado. El objetivo de la trombólisis es permeabilizar las arterias pulmonares para mejorar las condiciones hemodinámicas, evitar consecuencias de disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar crónica, además de intervenir también sobre la TVP. Sin embargo, el uso de estos medicamentos puede llevar al paciente a serias complicaciones, por lo cual están establecidas claramente las contraindicaciones de su aplicación.

Actualmente, existen tres agentes fibrinolíticos aprobados por la FDA

Tabla 1

Contraindicaciones para la trombólisis

Absolutas	Relativas
• Historia de ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido	• Evento isquémico transitorio en los 6 meses anteriores
• Ictus isquémico en los 6 meses anteriores	• Anticoagulación oral
• Neoplasia del sistema nervioso central	• Embarazo o primera semana del puerperio
• Cirugía o traumatismo craneal en las 3 semanas anteriores	• Reanimación traumática
• Diátesis hemorrágica	• Hipertensión refractaria (PA sistólica > 180 mmHg)
• Hemorragia activa	• Enfermedad hepática avanzada
	• Endocarditis infecciosa
	• Ulcera péptica activa

con indicación para uso en EP aguda inestable, a saber, la Estreptoquinasa, Uroquinasa y la Alteplasa, activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA), las dosis aprobadas para infusión o régimen acelerado en 2 horas se muestran en la Tabla 2

Tabla 2

MOLÉCULA	ADMINISTRACIÓN
rtPA	• 100mg durante 2 h • 0,6 mg/kg durante 15 min (dosis máxima 50 mg)
Estreptoquinasa	• 250.000 UI como dosis de carga durante 30 min, seguido de 100.000 UI/h durante 12-24 h • 1,5 millones de UI durante 2 h
Uroquinasa	• 4.400 UI/kg como dosis de carga durante 10 min, seguido de 4.400 UI/kg/h durante 12-24 h • 3 millones UI durante 2 h

Tanto la estreptoquinasa como la uroquinasa se consideran agentes fibrinolíticos de primera generación. La estreptoquinasa es un polipéptido bacteriano producido a partir de cultivos de estreptococos beta-hemolíticos que se une al plasminógeno, creando un complejo activador de estreptoquinasa-plasminógeno, es antigénico y conlleva un mayor riesgo de reacciones alérgicas que otros agentes.

En condiciones normales, la uroquinasa participa principalmente en la remodelación y reparación extravascular después de la lesión tisular. Ambos agentes trombolíticos de primera generación carecen de especificidad por la fibrina, ya que se unen al plasminógeno sistémico circulante y al plasminógeno

unido a fibrina con afinidad similar, lo que produce el agotamiento de las concentraciones de fibrinógeno.

La alteplasa, (rt-PA) es una enzima fabricada mediante tecnología de ADN recombinante para parecerse al activador del plasminógeno tisular (t-PA), una serina proteasa natural. A diferencia de los agentes de primera generación, es relativamente específica de la fibrina. Para completar su escisión en dos pasos a plasmina, la alteplasa debe ubicarse junto con el plasminógeno en la fibrina, activando así preferentemente el plasminógeno presente en la superficie del trombo sobre el plasminógeno sistémico. El beneficio de esta mayor especificidad de la fibrina es la reducción de la digestión no deseada del fibrinógeno soluble y una fibrinólisis más enfocada dentro de la vasculatura pulmonar.

La administración intravenosa acelerada de Alteplasa, 100 mg en 2 h, es preferible a las infusiones prolongadas de agentes trombolíticos de primera generación (Estreptoquinasa y Urocinasa) sin embargo todo va a depender de la disponibilidad y el beneficio del paciente.

Se puede administrar HNF durante la infusión continua de Alteplasa (rtPA), Pero se debe suspender durante la infusión de Estreptoquinasa o Uroquinasa.

La eficacia de la fibrinólisis puede ser evaluada con la medición de la saturación arterial de oxígeno en sangre venosa mixta o con el gradiente de presión parcial de dióxido de carbono (CO_2) arterial y la presión de CO_2 en el alvéolo ($ETCO_2$) $PaCO_2/ETCO_2$. Los fibrinolíticos se administran por vía sistémica y en ocasiones también puede ser de manera directa en la arteria pulmonar. Cabe recalcar que además del tratamiento farmacológico en estos pacientes, es importante el soporte hemodinámico y de oxigenoterapia que debe ofrecerse durante el tratamiento y la recuperación.

Alternativas de tratamiento

El intervencionismo cardiaco es otra opción para el tratamiento de pacientes inestables con contraindicación para trombólisis sistémica, pacientes con trombólisis fallida y aquellos que persisten hemodinámicamente inestables a pesar de la reanimación.

Tratamiento percutáneo dirigido por catéter:

La Reperfusión mecánica se basa en la introducción de un catéter en las arterias pulmonares por vía femoral para la fragmentación mecánica o la aspiración de trombos con la administración local de una dosis reducida de trombolíticos.

Embolectomía quirúrgica:

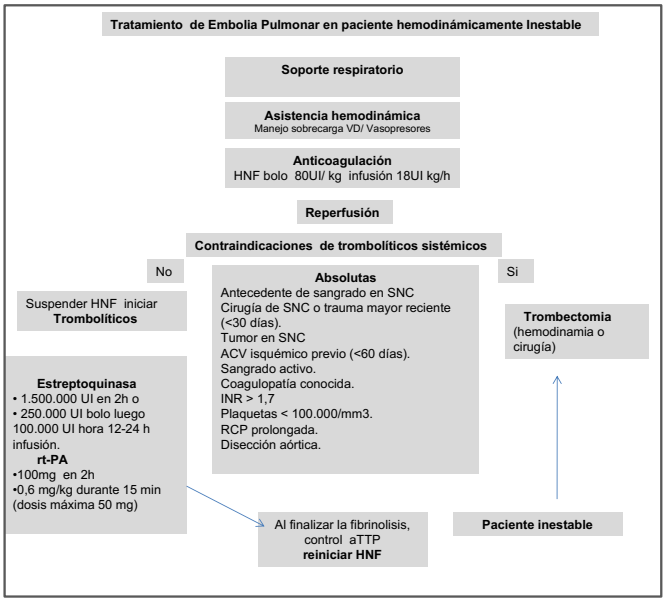
La embolectomía quirúrgica en la TEP aguda, normalmente se realiza con bypass cardiopulmonar, sin pinzamiento transversal de la aorta ni parada

cardiaca cardiopléjica, seguido de la incisión de las 2 arterias pulmonares más importantes y la retirada o succión de coágulos, recomendada para pacientes con TEP de riesgo alto en los que la trombólisis está contraindicada o ha fracasado.

Filtro de la vena cava inferior (VCI): El objetivo de la interrupción de la vena cava es prevenir de forma mecánica que coágulos venosos lleguen a la circulación pulmonar. Se debe considerar el uso de filtros de VCI en pacientes con embolia pulmonar aguda y contraindicaciones absolutas para la anticoagulación o en casos de recurrencia de TEP a pesar del tratamiento anticoagulante.

La presencia de embolia pulmonar en un paciente hemodinámicamente inestable por disfunción del VD que provoca hipotensión arterial e hipoxemia, requiere de una rápida evaluación y diagnóstico. El médico debe estar preparado y poder guiar el tratamiento según su destreza clínica. Comienza con la identificación del riesgo del paciente, administración y reanimación con líquidos intravenosos, considerando la necesidad de vasopresores y soporte inotrópico, mientras se inicia el tratamiento definitivo, el uso de heparina y la trombólisis que son esenciales para el éxito.

ALGORITMO.
Tratamiento de la Embolia Pulmonar en el paciente hemodinámicamente inestable.



REFERENCIAS.

1. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail.2016;18: 226-241
2. Friedman O, Horowitz JM, Ramzy D. Advanced Cardiopulmonary Support for Pulmonary Embolism. Tech Vasc Interv Radiol. 2017;20(3):179-184.
3. Luna-López I, Sousa-Casasnovas J, García-Carreño, et al. Uso del oxigenador extracorpóreo de membrana venoarterial en pacientes con tromboembolia pulmonar de alto riesgo. Rev Esp Cardiol.2019; 72 (201):793-794
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, ESC Scientific Document Group, et al.2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS).Eur Heart J.2019
5. Tice C, Seigerman M, Fiorilli P, Pugliese SC, Khandhar S, Giri J, Kobayashi T. Management of Acute Pulmonary Embolism. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2020;14(12):24. doi: 10.1007/s12170-020-00659-z. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33042325; PMCID: PMC7538277.
6. Ortel TL, Neumann I, Ageno W,Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Blood Advances. 2020;19(4):4693-4738, ISSN 2473-9529
7. Stewart LK, Kline JA. Fibrinolytics for the treatment of pulmonary embolism. Transl Res. 2020;225:82-94. doi: 10.1016/j.trsl.2020.05.003. Epub 2020 May 17. PMID: 32434005; PMCID: PMC7487055
8. Goldberg JB, Giri J, Kobayashi T, Ruel M, Mittnacht AJC, Rivera-Lebron B, DeAnda A Jr, Moriarty JM, MacGillivray TE. Surgical Management and Mechanical Circulatory Support in High-Risk Pulmonary Embolisms: Historical Context, Current Status, and Future Directions: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2023;147(9): 628-647.
9. Davies MG, Hart JP. Current status of ECMO for massive pulmonary embolism. Front Cardiovasc Med. 2023;21(10):1298686. doi: 10.3389/fcvm.2023.1298686. PMID: 38179509; PMCID: PMC10764581.

TRATAMIENTO DE OTRAS TROMBOSIS VENOSAS.

José Gregorio Verde

La tromboembolia venosa es una enfermedad compleja que combina la trombosis venosa profunda (TVP) y su complicación más peligrosa la embolia pulmonar (EP), afecta a millones de personas en todo el mundo.

La pared venosa no contiene vasa vasorum y recibe oxígeno y nutrientes de la sangre desde el vaso. El estancamiento del flujo sanguíneo da como resultado un suministro limitado de oxígeno e hipoxia local tanto del endotelio como de las capas subendoteliales, lo que conduce a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Recientemente se ha demostrado un papel importante de los ROS (Por ejemplo, peróxido de hidrógeno) en la trombosis venosa.

La trombosis de sitios venosos inusuales a diferencia de la trombosis venosa de las extremidades inferiores y los trastornos cardiovasculares más comunes que se encuentran con mayor frecuencia, tienen presentaciones, fisiopatología, diagnóstico y tratamientos diferentes. Ellas pueden ser: trombosis de las venas cerebrales, retiniana, de extremidades superiores, hepática, portal, esplénica, mesentérica y de las venas renales.

La trombosis venosa profunda de sitios inusuales (TVUSD) es una forma poco común de tromboembolia venosa con signos y síntomas heterogéneos, una tasa desconocida de embolia pulmonar (EP) y factores de riesgo mal definidos.

El término trombosis venosa profunda en sitio “inusual” (TVUSD) se utiliza para referirse a las trombosis venosas (TV) que ocurren en sitios relativamente poco comunes. Representa un desafío clínico debido a la heterogeneidad de los signos y síntomas, la gravedad de los resultados clínicos y la falta de evidencias adecuadas de los ensayos clínicos en términos de estrategias de tratamiento.

Además, las TVUSD tienen factores de riesgo que pueden ser diferente de los asociados con la TVP de sitios clásicos. Las TV de sitios inusuales a menudo pueden ser asintomáticas.

El cáncer se asocia con un mayor riesgo de desarrollar tromboembolia venosa, debido a su influencia directa sobre los 3 pilares de la tríada de Virchow. (Por ejemplo, compresión de los vasos sanguíneos por el tumor, invasión de los vasos sanguíneos y liberación de citocinas).

En pacientes oncológicos aumenta el riesgo de trombosis de sitios inusuales, como la trombosis de la vena esplácnica, ovárica y renal. Las trombosis de las

venas abdominales son con frecuencia hallazgos incidentales en las imágenes abdominales realizadas en pacientes con neoplasias malignas. Hay poca evidencia del tratamiento del trombo venoso en sitios inusuales en pacientes con cáncer, ya que solo existen unas pocas recomendaciones específicas, por lo tanto, el tratamiento sigue los principios generales de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar asociadas al cáncer.

TROMBOSIS DE LAS VENAS CEREBRALES:

La trombosis venosa cerebral (TVC) incluida la trombosis de las venas cerebrales y los senos durales principales, pueden presentarse con una variedad de síntomas que incluyen cefalea, déficit neurológico, fiebre, convulsiones y progresión a infarto o hemorragia. Representan menos de 1% de todos los ictus. Es más común en mujeres que en hombres y ocurre en edades medias de la vida (34 a 42 años).

El factor de riesgo más común es el consumo de anticonceptivos orales que contengan estrógenos o durante el embarazo. Otras causas pueden ser: Trombofilias, vasculitis, neoplasias mielo proliferativas, infecciones, traumatismo o cáncer.

Causas comunes: Píldoras anticonceptivas orales que contienen estrógenos, embarazo/post parto, trombofilia heredada/adquirida.

Factores locales: (cáncer, traumatismos, meningitis, etc.)

Estudio sugerido: Neuroimagen.

Tratamiento: Generalmente son suficientes 6 meses de anticoagulación, siempre que se trate o elimine la causa que lo provoca. Dadas las bajas tasas de recurrencia, incluso en casos no provocados, 6 meses son suficientes. La anticoagulación indefinida suele reservarse solo para los casos recurrentes.

TROMBOSIS DEL SENO VENOSO CEREBRAL (TSVC):

El sistema venoso cerebral es un sitio inusual de trombosis con una incidencia particularmente alta en adultos jóvenes. Esta incidencia ha aumentado en las últimas décadas debido a la mejoría de las técnicas neuro-radiológicas.

Los factores de riesgo de trombosis del seno venoso cerebral se superponen con los de otros sitios de trombosis venosa; Sin embargo, algunos son específicos para este distrito anatómico en particular. El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos sí el diagnóstico se hace rápidamente y el tratamiento se inicia precoz, incluso sí todavía se producen complicaciones agudas o invalidez crónica en una cuarta parte de los pacientes. La base del tratamiento es la anticoagulación, necesaria para bloquear la propagación del coagulo y obtener la recanalización. El sangrado intracraneal no contraindica la

anticoagulación adecuada, aunque faltan datos de ensayos clínicos. La TSVC es una manifestación rara de trombosis con una incidencia de dos a cinco casos por millón de personas, pero es probable que se subestime debido a la falta de estudios epidemiológicos bien diseñados.

A diferencia del ictus que es más prevalente en adultos mayores, la TVSC generalmente afecta a adultos jóvenes con una edad promedio de 35 años y es más común en mujeres que en hombres (2,2: 1) debido a factores de riesgo específico del sexo. El sagital superior y el transverso son los senos afectados con mayor frecuencia. (60% de los pacientes), seguidos de las venas yugular interna y cortical (20%). En casi dos tercios de los pacientes la TVSC afecta a más de un seno. La cefalea suele ser el primer síntoma al inicio. En un 10% de los casos puede simular una hemorragia sub aracnoidea. Pueden existir convulsiones focales, déficits neurológicos focales como paresia, disartria, afasia, papiledema y cambios en el estado mental. Llegando incluso los casos más graves al coma y la muerte.

Cuando se sospecha TSVC la técnica de imagen inicial es la TAC sin contraste. En fase aguda se observa como una señal hiperdensa en la luz del vaso que se vuelve liso y luego hipodenso después de la primera semana.

Actualmente la RMN con contraste es la técnica de imagen estándar de referencia para el diagnóstico de TSVC a pesar de que no se conoce la sensibilidad y especificidad exacta por la falta de estudios comparativos adecuados.

Tratamiento de la fase aguda:

La indicación de anticoagulación en pacientes con TSVC proviene de pequeños ensayos de la década de 1990, uno de los cuáles se suspendió debido a problemas hemorrágicos en el grupo de placebo. El segundo estudio mostró mejores resultados con HBPM.

Las guías actuales establecen que la hemorragia intracraneal no representa una contraindicación para el tratamiento anticoagulante de la fase aguda. No existe consenso sobre la superioridad de un tipo de heparina sobre otro.

Trombolísis y tratamiento endovascular:

Ningún ensayo clínico aleatorio ha evaluado el papel de la trombolísis sistémica en la TSVC. En la bibliografía sólo se encuentran informes de casos aislados o series pequeñas sobre el tratamiento endovascular de esta patología.

Tratamiento de las complicaciones:

Los pacientes más graves presentan complicaciones en la fase aguda que requieren un manejo específico. En el caso de las convulsiones, los fármacos antiepilépticos están indicados para prevenir las recurrencias. En el caso de la

hidrocefalia asociada con deterioro neurológico se requieren procedimientos de derivación para drenar el exceso de LCR después de la anticoagulación. La hipertensión endocraneana generalmente no requiere tratamiento, pero en casos sintomáticos se requieren procedimientos de derivación o punción lumbar en serie para reducir rápidamente la presión intracraneal. En caso de papiledema o agudeza visual reducida, también se puede administrar acetazolamida para reducir la producción de LCR.

TROMBOSIS DE LA VENA RETINIANA:

La oclusión de la vena retiniana (OVR) es una enfermedad que amenaza la visión y a menudo se presenta con pérdida aguda de la visión unilateral, indolora, aunque puede ser asintomática, presentar una visión doble o hemianopsia.

Los factores de riesgo de OVR imitan a los de la enfermedad arterial de pequeños vasos.

Son factores de riesgo la HTA, DM, tabaquismo y obesidad. Se ha sugerido que la actividad física y el aumento de HDL pueden ejercer cierto efecto protector.

Su patogénesis no es bien conocida. No se ha demostrado que la anticoagulación sea eficaz.

Causas comunes: Factores de riesgo arterial (Edad, Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, fumar, obesidad, hiperlipidemia).

Estudio sugerido: Examen ocular, fondo de ojo, pruebas de agudeza visual, angiografía con fluoresceína.

Tratamiento: No está indicada la anticoagulación, pues los anticoagulantes pueden empeorar los resultados.

Agentes intravítreos, glucocorticoides intravítreos, fotocoagulación.

TROMBOSIS DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES:

La trombosis de las venas profundas de las extremidades superiores (venas braquial, axilar o cefálica), representan el 5% de los casos sintomáticos, pero representan el 50% de las trombosis venosas en el hospital.

La gran mayoría (hasta 80%) son provocadas por la presencia de un catéter venoso permanente. El 20% de los pacientes con catéteres centrales insertados periféricamente (PICC), desarrollaran trombosis sintomática.

La trombosis no provocada de las extremidades superiores es extremadamente rara y ocurre solo en 2 de cada 100.000 pacientes por año.

La mayoría asociadas al Síndrome de Paget-Schroetter.

Causas: Síndrome de Paget-Schroetter, idiopática, factores locales (trauma, infección, cáncer en la axila).

Estudios: Ultrasonido doppler, TAC de miembros superiores.

Tratamiento: Anticoagulación.

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI (SBC) (TROMBOSIS DE LA VENA HEPÁTICA):

La trombosis de las venas hepáticas o Síndrome de Budd-Chiari, puede provocar una mortalidad significativa que incluye insuficiencia hepática aguda, encefalopatía, ascitis e hipertensión portal. Una minoría de los casos (20%) son asintomáticos en el momento de la detección.

Este síndrome debe sospecharse en todo paciente con ascitis y evidencia de congestión hepática aguda. Es un trastorno raro, con escasos datos epidemiológicos. Es más frecuente en mujeres.

Las neoplasias mielo proliferativas causan el 40-50% de los casos. Se puede detectar la mutación JAK2V617F.

La anticoagulación debe iniciarse de inmediato, muchas veces de forma indefinida en estos pacientes. Se sugiere que esta mejora los resultados, ya que la historia natural del síndrome de Budd-Chiari es la insuficiencia hepática progresiva y muerte.

Causas: Trastornos mielo proliferativos, uso de estrógenos/embarazo, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN), síndrome anti fosfolípido, síndrome de Behcet, cáncer, absceso hepático, cirrosis, post cirugía abdominal, infección abdominal, cáncer hepato-biliar.

Diagnóstico: TAC de abdomen

Tratamiento: Citometría de flujo para HPN.

Tratamiento agudo: Anticoagulación-Trombolísis, venoplastia dirigida por catéter.

La anticoagulación por lo general es indefinida. Aunque aún faltan datos prospectivos sobre el tratamiento.

TROMBOSIS VENOSA MESENTÉRICA:

La trombosis de la vena mesentérica (TVM) es una afección poco común que puede presentarse de forma aguda, sub aguda o crónica.

La TVM puede presentarse de forma aislada o dentro de una trombosis esplácnica (Esplenoportomesentérica). Los casos sintomáticos suelen presentarse como dolor abdominal inespecífico, con o sin signos de isquemia intestinal, y el diagnóstico suele realizarse mediante pruebas de imagen (TAC o RMN abdominal) en pacientes con alta sospecha clínica. Se recomienda un abordaje clínico-quirúrgico precoz para detectar aquellos pacientes con signos de alerta y que se beneficien de una laparotomía exploradora, además del tratamiento anticoagulante que es la piedra angular del tratamiento médico. La TVM suele asociarse a estados protrombóticos, siendo de especial relevancia clínica los trastornos hematológicos (Síndromes mielo proliferativos y/o mutaciones del gen JAK2). Por otro lado, la tasa de supervivencia a 5 años es del 70 al 82% y la mortalidad global temprana a 30 días por TVM puede alcanzar el 20-32%.

La TVM aguda representa hasta el 20% de todos los pacientes con isquemia mesentérica aguda en los pisos de altos ingresos. Hoy en día se diagnóstica relativamente más frecuente con TAC con contraste endovenoso en la fase portal que con laparotomía exploradora. No existen estudios comparativos de alta calidad entre la anticoagulación sola, la terapia endovascular o la cirugía.

Cuando se diagnostica TVM debe iniciarse la anticoagulación de inmediato con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Los pacientes que no mejoren durante la terapia conservadora con anticoagulación sola, pero sin desarrollar peritonitis pueden ser sometidos a terapia endovascular en centros especializados.

La esplenectomía electiva es el tratamiento principal para una amplia gama de enfermedades hematológicas. La TV porto mesentérica representa una de las complicaciones más graves de este procedimiento. Descrita por primera vez en 1895, la incidencia real de esta complicación aún no está definida debido a la ausencia o aparición inespecífica de síntomas y a descarte post operatorio no sistemático. La incidencia oscila entre el 4,8 y el 51,5%. Además, la TV porto-espleno-mesentérica puede provocar complicaciones importantes como cavernum portal, isquemia intestinal e incluso la muerte.

Los datos sobre el cuidado post operatorio, la tromboprofilaxis y el tratamiento son heterogéneos y no existen directrices específicas sobre la prevención y tratamiento de la TV porto-espleno-mesentérica después de la esplenectomía.

TROMBOSIS DE LA VENA ESPLÉNICA:

Es una enfermedad poco frecuente, con pocos estudios al respecto. Entre sus causas tenemos pancreatitis, cáncer de páncreas, pseudoquiste/abscesos pancreáticos, Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Diagnóstico: Citometría de flujo para la HPN, TAC DE ABDOMEN.

Tratamiento: en casos sintomáticos iniciar la anticoagulación al menos durante 3 meses sí hay una etiología definida y que se pueda resolver. En las trombosis de la vena esplénica que conduce a hipertensión portal con sangrado significativo puede tratarse con esplenectomía. Para la trombosis de la vena esplénica que conduce a isquemia mesentérica se debe realizar con urgencia trombolísis dirigida por catéter o intervención quirúrgica.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL:

También con pocos estudios.

Causas: cáncer, síndrome nefrótico.

Diagnóstico: TAC de abdomen.

Tratamiento: iniciar anticoagulación, trombolísis/cirugía local para causas graves que conducen a disfunción orgánica.

TROMBOSIS DE LA VENA ESPLÁCNICA:

La trombosis de la vena esplácnica (TSV) incluye la trombosis en las venas porta, mesentérica, vena esplénica y el síndrome de Budd-Chiari. Es una manifestación de un sitio inusual de trombosis venosa.

Factores de riesgo: Se ha asociado a taquicardia supraventricular, cirrosis hepática y al cáncer abdominal sólido, los cuales representan la mitad de los casos. La TSV es un trastorno multifactorial en el 46-64% de los casos.

Diagnóstico: Ecografía doppler, TAC de abdomen, RMN.

El tratamiento (Recomendado por las guías europeas desde 2016) consiste en anticoagulación. Teniendo buenos resultados con heparina de bajo peso molecular, seguida de AVK manteniendo un INR entre 2-3 por al menos 6 meses.

REFERENCIAS:

1. Bril A. Multiple facets of venous thrombosis. Int J Mol Sci. 2021: 22 (8) 3853-3859.
2. Rebekah Tan, AliDansh Mad, Simón Paryz . Splachnic venous thrombosis: aetiology and a review of the literatura. Anz Journal of surgery. 2022: 92 (9); 2224-2228.
3. D Rodríguez, O Ortega, CM Oblitas. Mesenteric venous thrombosis. Med Clin. 2023: 160 (9): 400-406.
4. Baldan, Boni, Giulani, Cassinotti. Porto-spleno-Mesenteric venous thrombosis after elective splenectomy. A retrospective cohort study. Front immunol. 2022: 14; 1216-18.
5. Abbatista M, Capecchi M, Martinelli T. Treatment of unusual thrombotic manifestations. Blood. 2020; 135 (5): 326-334.
6. Shatzel J, O´Donnell M, Olsen S et al. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. Eur. J Of Hemat. 2019; (102): 53-62.
7. Muscat L, Leigh A, Attad L et al. Cancer-associated abdominal vein thrombosis. Cancers. 2023; 5293 (21): 4-15.
8. Portidio A, Feliciani D, Porceddo E, et al. Clin Appl thromb hemost. 2019: 25: doi 10177.
9. Maalk L, Khan S, Ismaller R. Cerebral venous thrombosis, Neurol Sci Neurological sciences. 2017; (38):1963-8.

10. Ferro JM, Bousler, Carlo P et al, Guidelines for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. Eur J Neurol 2017 (24). 1203- 2013.
11. Valerian E, Rila N, Di Riso M et al. Splanchnic vein thrombosis. Current perspectives. Vascular Health and Risk management. 2019; (15): 449-461.
12. Sant`Antonio E, Guglielmelli P, Pieri L et al. Splanchnic Vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasmas: An international retrospective study on 518 cases. American Journal Of Hematology. 2020. 95; (2): 150-166.
13. Camonin M, Santuro C, Avuendimio M. Venous thromboembolism and cancer: A comprehensive review from pathophysiology to novel treatment. Biomolecules. 2022; 12 (2): 2-14.
14. Ageno W, Beyer-Westendorf, García DA, Lazo-Langner A. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. J Thromsthrombolysis. 2016; 41(1): 129-43.
15. Ageno W. Treatment of atypical clots. Hamostaseologie. 2022; 42 (1): 10-18.

INDICACIONES DE FILTRO DE VENA CAVA

Gustavo J. Villasmil Prieto
Verónica Grillo Alvarado

La Embolia Pulmonar (EP) no tratada está asociada a una recurrencia del 20 % y a una mortalidad de entre el 18 y el 26 % . En un 90 a 95 % de los casos tiene su origen en trombos venosos (TV) con inicio en el territorio ileofemoral de los miembros inferiores. La anticoagulación es el tratamiento de elección en tales casos; sin embargo, la necesidad de interrumpir parcialmente el flujo sanguíneo por la vena cava inferior (VCI) surge cuando la anticoagulación está formalmente contraindicada o bien cuando fracasa en su objetivo de contener el fenómeno trombótico. Esta situación es frecuente en pacientes oncológicos.

En general, tanto el Colegio Americano de Radiología (ACR), la Sociedad de Radiología Intervencionista (SIR), el Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) están de acuerdo en que los filtros de vena cava inferior (FVC) están indicados para pacientes con TV y EP en los que esté absolutamente contraindicada la anticoagulación o en pacientes en los que la anticoagulación haya fracasado (TV y EP recurrentes). La recuperación (retiro) de filtros se agregó a tales indicaciones, sin perjuicio de las indicaciones de su inserción y su recuperación.

En general, se aceptan como indicaciones de implantación de FVC y sus contraindicaciones las siguientes:

Indicaciones para implantación de FVC

1. EP aguda documentada con contraindicación para la anticoagulación
2. EP recurrente a pesar de anticoagulación adecuada
3. EP de alto riesgo
4. Complicación de la anticoagulación (hemorragia secundaria al tratamiento anticoagulante)
5. Inadecuada adherencia a la anticoagulación
6. Paciente con TV o EP y alto riesgo de hemorragia grave
7. Incapacidad de tolerar un nuevo evento embólico
8. Extensa trombosis residual postrombolísis o embolectomía
9. Politrauma grave o paraplejia con elevado riesgo de TVP e incapacidad de adecuada profilaxis atitrombótica.
10. Carcinoma de células renales con extensión a la vena renal
11. Trombo libre flotante iliocavo
12. EP aguda y reserva pulmonar limitada
13. EP aguda en paciente gran quemado.
14. Embarazo
15. Embolia arterial paradójica.

Contraindicaciones para implantación de FVC

1. VCI ocluida
2. Anomalías anatómicas de la VCI
3. Incapacidad para acceder a la VCI
4. Compresión extrínseca severa de la VCI
5. Imposibilidad de anclaje en la VCI
6. VCI > 30 mm de diámetro
7. Pacientes con bacteriemia (valórese el riesgo de sepsis en comparación con riesgo inminente de EP).

La ampliación de tales indicaciones impone hacer consideraciones atendiendo al contexto específico en cada paciente en particular. En tal sentido, las organizaciones antes mencionadas establecieron un consenso a partir de la revisión sistemática de 3259 resúmenes de artículos publicados a junio de 2019 de los que finalmente se seleccionaron 34. Dichos artículos fueron recopilados a partir de preguntas clínicas convenidas por el panel de expertos designados por las instituciones antes mencionadas empleando a tal fin el formato PICO.

De acuerdo al nivel de la evidencia mostrada en los artículos seleccionados y basados en la metodología propuesta por la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS), el consenso alcanzado por los expertos se expresó en los siguientes términos: fuertemente a favor (conducta considerada de beneficio demostrado y por tanto poco proclive a cambiar), moderado (conducta de beneficio no del todo demostrado y por tanto proclive a cambiar), limitado (conducta de beneficio cuestionable en la que se prevén cambios altamente probables) y fuertemente contrario (conducta considerada como de beneficio no establecido). Un resumen suscinto de tal consenso se ofrece en tabla anexa.

El FVC no recuperado y sus problemas

El metaanálisis de Angel et al demostró una incidencia significativa de complicaciones asociadas a FVC no recuperados en el largo plazo, incluidas la estenosis de la VCI, la TV y la migración del filtro, con frecuencias del 2,8%, 5,4% y 1,3%, respectivamente. En general, los FVC se pueden recuperar con una alta tasa de éxito (98,2%) y una baja tasa de complicaciones (1,7%). Tiempos de permanencia prolongados, una mayor inclinación transversal del FVC y la presencia de porciones del mismo incrustadas a la pared vascular se asociaron con tasas significativamente mayores de recuperación fallida mediante técnicas de rutina. Hernández et al, partiendo del análisis de su serie de 82 casos reunida entre 2009 y 2019, sugieren permanencias del FVC menores a los 90 días a fin de disminuir el riesgo de EP.

El FVC y sus riesgos

Finalmente, es de destacar que la implantación del FVC con frecuencia suele asociarse con percepciones infundadas de riesgo, entre lo que hemos

de mencionar su migración, fractura, recuperación difícil y el riesgo teórico de trombosis de la vena renal con disfunción renal resultante. La serie de 51 casos reunidos entre 2008 y 2017 por Baheti et.al en 2020 no demostró complicaciones menores ni mayores dentro de los 30 días posteriores a la implantación del FVC, así como tampoco casos de embolia pulmonar clínicamente significativa.

Indicación	Recomendación
EP aguda con contraindicación de inicio anticoagulación.	Consenso general favorable a la indicación.
TVP aguda sin EP con contraindicación de inicio de anticoagulación. ¤	Consenso general favorable a la indicación.
TV o EP en pacientes recibiendo autocoagulación aguda o extendida que desarrollan alguna contraindicación para mantenerla. ¤	1.Paciente recibiendo anticoagulación aguda por TV o EP: consenso general favorable a la indicación. 2.Paciente recibiendo anticoagulación extendida por TV o EP: consenso general no favorable a la indicación.
TV o EP recurrente en pacientes anticoagulados. ¤	1.Consenso general no favorable a la indicación. 2.Se impone precisar factores condicionantes del fracaso de la anticoagulación.
Como rutina en pacientes efectivamente anticoagulados.	Consenso general no favorable a la indicación.
EP aguda que ha recibido o está por recibir terapias avanzadas (i.e. trombolisis, trombectomía o embolectomía).	Consenso general favorable a la indicación solo en casos seleccionados, especialmente si hay inestabilidad hemodinámica o requerimiento de VM.
TV aguda en pacientes que han recibido o están por recibir terapias avanzadas (i.e. trombólisis, trombectomía o embolectomía).	Consenso general favorable a la indicación solo en casos seleccionados, especialmente si hay inestabilidad hemodinámica o requerimiento de VM.
Profilaxis en politraumatizados sin evidencia de TV.	Consenso general no favorable a su inserción sin evidencia de TV.
Profilaxis en pacientes sin evidencia de TV programados para cirugía. ¤	Consenso general no favorable a su inserción sin evidencia de TV.
Profilaxis con FVC permanente en pacientes sin indicación de anticoagulación y sin evidencia de TV.	Consenso general ni a favor ni en contra de su inserción en ausencia de evidencia de TV.
TV aguda en pacientes con cáncer como tratamiento adjunto a la anticoagulación.	Consenso general favorable a la indicación en pacientes con progresión de trombosis (TV recurrente o extensión de una existente) a pesar de anticoagulación adecuada.
Profilaxis en pacientes con TV reciente (<1 mes) que ameritan cirugía urgente e interrupción de la anticoagulación.	Consenso general ni a favor ni en contra de su inserción, debe tomarse en cuenta el riesgo-beneficio.

¤ Evidencia no disponible. Indicación basada netamente en consenso de expertos

Consideraciones finales

La implantación de FVC es un procedimiento mínimamente invasivo y de bajo riesgo que ha demostrado beneficios en el mediano y largo plazo dentro de las indicaciones comúnmente aceptadas. La ampliación de tales indicaciones deberá decidirse a partir de un juicio clínico en el que se balanceen razonablemente riesgos y beneficios.

REFERENCIAS

1. Hernández M, Luis C, Kotlik A, Alejandro J, Bombin F, Juan R. Filtro de vena cava inferior, resultados a mediano y largo plazo. Rev. cir. [Internet]. 2021 Abr [citado 2024 Abr 04] ; 73(2): 166-172. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452454920210002001 66&lng=es.http://dx.doi.org/10.35687/s2452-45492021002782.
2. White RH, Brunson A, Romano PS, Li Z, Wun T. Outcomes after vena cava filter use in noncancer patients with acute venous thromboembolism: a population-based study. Circulation. 2016; 133:2018–2029.
3. Regazzoni L. Suivi sur huit ans de patients portant un filtre dans la veine cave pour la prévention de l'embolie pulmonaire (étude PREPIC)1. Rev Med Suisse.
4. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a Retrievable Inferior Vena Cava Filter Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;313(16):1627–1635. doi:10.1001/jama.2015.3780
5. Stein PD, Matta F, Lawrence FR, Hughes MJ. Usefulness of inferior vena cava filters in unstable patients with acute pulmonary embolism and patients who underwent pulmonary embolectomy. Am J Cardiol. 2018; 121:495–500.
6. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Horiguchi H, Fushimi K. Effectiveness of inferior vena cava filters on mortality as an adjuvant to antithrombotic therapy. Am J Med. 2015; 128:312.e23–312.e31.
7. Stein PD, Matta F, Hughes MJ. Inferior vena cava filters in stable patients with acute pulmonary embolism who receive thrombolytic therapy. Am J Med. 2018; 131:97–99.
8. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Lawson D, Mazdeh S. Role of IVC filters in endovenous therapy for deep venous thrombosis: the FILTER-PEVI (filter implantation to lower thromboembolic risk in percutaneous endovenous intervention) trial. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012; 35: 1408–1413.
9. Avgerinos ED, Hager ES, Jeyabalan G, Marone L, Makaroun MS, Chaer RA. Inferior vena cava filter placement during thrombolysis for acute iliofemoral deep venous thrombosis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2014; 2:274–281.
10. Akhtar OS, Lakhter V, Zack CJ, et al. Contemporary trends and comparative outcomes with adjunctive inferior vena cava filter placement in patients undergoing catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis in the United States: insights from the National Inpatient Sample. JACC Cardiovasc Interv. 2018; 11:1390–1397.
11. Hemmila MR, Osborne NH, Henke PK, et al. Prophylactic inferior vena cava filter placement does not result in a survival benefit for trauma patients. Ann Surg. 2015; 262:577–585.
12. Jones B, Fink JA, Donovan DL, Sharp WV. Analysis of benefit of anticoagulation after placement of Kimray–Greenfield filter. Surg Gynecol Obstet .1989; 169:400–402.
13. Key NS, Bohlke K, Falangaet A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. J Oncol Pract. 2019; 15(12): 661-664.
14. British Committee for Standards in Haematology Writing group. Baglin T P, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. Br J Haem. 2006; 134:590–595.
15. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, et al. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. J Vasc Interv Radiol 2011; 22: 1522–1530.
16. Al-Hakim R, Kee ST, Olinger K, Lee EW, Moriarty JM, McWilliams JP. Inferior Vena Cava Filter Retrieval: Effectiveness and Complications of Routine and Advanced Techniques. J Vasc Interv Radiol.2014 Jun; 25(6): 933-939, ISSN 1051-0443,https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.01.019.
17. Baheti A, Sheeran D, Patrie J, Sabri SS, Angle JF, Wilkins LR. Suprarenal Inferior Vena Cava Filter Placement and Retrieval: Safety Analysis. J Vasc Interv Radiol 2020 Feb;31(2):231-235, ISSN 1051-0443,https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.08.012.

TRATAMIENTO EN LA PACIENTE EMBARAZADA

Cristina López

La enfermedad tromboembólica venosa es cinco veces mas frecuente durante el embarazo y eleva su frecuencia exponencialmente durante el puerperio llegando a ser incluso hasta casi 20 veces más frecuente cuando lo comparamos a la población no gestante. Hay cambios fisiológicos y anatómicos que ocurren durante el embarazo que deben ser considerados como factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad tromboembólica en esta etapa de la vida de la mujer. En el tercer trimestre se produce compresión mecánica sobre la vena cava inferior causada por el útero grávido lo que influye directamente en el flujo venoso. Adicionalmente hay una disminución del tono venoso mediada por progesterona. Ambos mecanismos se potencian y son responsables de muchas de las trombosis venosas que ocurren durante la gestación. También vale la pena destacar un fenómeno anatómico que tiene importancia sobre todo al final de la gestación, cuando se produce una compresión transitoria de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha. Esto provoca una reducción del flujo venoso del sistema profundo izquierdo, razón por la cual las trombosis venosas profundas ocurren con más frecuencia en el miembro inferior izquierdo en las embarazadas.

Una vez que se detecta un primer episodio de enfermedad tromboembólica venosa agudo durante el embarazo, se debe iniciar anticoagulación con Heparina de bajo peso molecular con dosis ajustada según peso y edad gestacional a 1mg/kg/peso indicado cada 12 horas. También puede utilizarse Dalteparina, 200 uds/kg una vez al día o 100 Uds/Kg cada 12 horas, Tinzaparina 175 Uds /Kg una vez al día. En caso de hipersensibilidad a la heparina o complicaciones o contraindicaciones se puede indicar fondaparinux: 7,5mg/día (entre 50 - 100 Kg).

Es necesario estimar los factores de riesgo presentes durante el embarazo además de identificar la causa del evento tromboembólico para decidir el tiempo de la anticoagulación. Después de un episodio agudo de causa no conocida y sin factores de riesgo establecidos, se recomienda mantener anticoagulación durante el puerperio por 3 meses, con reducción a dosis intermedia a partir de la 6ta semana (40 mg VSC cada 12 horas).

Los factores de riesgo a considerar durante el embarazo son:

- Edad mayor de 35 años
- Multiparidad > 3 hijos
- Obesidad IMC > 30 kg/m2
- Historia personal y familiar de ETEV
- Prótesis valvulares cardíacas
- Fibrilación auricular crónica
- Parto instrumental traumático

- Parto pretérmino
- Cesárea de emergencia
- Técnicas de reproducción asistida.
- Hiperestimulación ovárica
- Síndrome Preeclampsia-eclampsia
- Histerectomía obstétrica
- Infecciones puerperales y sepsis
- Insuficiencia venosa crónica grave
- Tabaquismo
- Reposo prolongado en cama
- Cambios en la actividad diaria
- Hemoglobinopatías
- Transfusión de hemoderivados en puerperio
- Trombofilias hereditarias y adquiridas
- Síndrome antifosfolípido

(3 o más factores presentes se considera riesgo alto)

En casos de trombofilias, síndromes antifosfolípidos con eventos previos, en pacientes portadoras de válvulas mecánicas cardiacas, aquellas con diagnóstico de fibrilación auricular crónica, fibrilación auricular paroxística o flutter auricular, deben recibir anticoagulación durante todo el embarazo con dosis ajustada. En el caso de las pacientes portadoras de válvulas protésicas mecánicas se justifica el uso de Warfarina durante el segundo trimestre y luego en el tercer trimestre lo recomendado es reiniciar heparina de bajo peso molecular a dosis ajustada.

A la hora de realizar el acto quirúrgico tanto en parto como cesárea, con uso de anestesia raquídea o epidural debe omitirse 24 horas antes del procedimiento, en pacientes que usan dosis ajustada. En dosis intermedia puede suspenderse 12 horas previo al procedimiento. Reiniciar HBPM a las 12 horas en el post operatorio. Indicar warfarina y mantener HBPM hasta obtener rango deseado de INR.

Toda paciente con indicación previa al embarazo de anticoagulación, administrar HBPM (BID), durante todo el embarazo e iniciar warfarina en lactancia. Recordar los cambios fisiológicos que pueden ocurrir durante el embarazo como son la: unión a proteínas plasmáticas, el aumento de la depuración renal, anemia dilucional y la ganancia ponderal progresiva que varía en cada paciente y debe ser vigilado de manera individual. Los anticoagulantes orales directos están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

Tabla 1: Anticoagulantes durante el embarazo

Régimen de dosificación	Posología	
Dosis Intermedia	Enoxaparina	40mg VSC cada 12 h
	Dalteparina	5000 Uds VSC cada 12 h
	Fondaparinox	5mg VSC OD
Dosis ajustada	Posología	
	Enoxaparina	1mg/kg/peso/cada 12 horas
	Dalteparina	200 Uds/kg VSC 1 vez día 100 Uds/kg VSC cada 12 horas
	Tinzaparina	175 mg VSC cada 1 vez día
	Fondaparinox	<50 kg: 5 mg VSC 1 vez día 50- 100 Kg: 7,5 mg VSC 1 vez día 100 kg: 10 mg VCS 1 vez día
Warfarina	Ajustando INR	
Anticoagulantes directos	CONTRAINDICADOS	

REFERENCIAS:

1. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, et al. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Adv Ther [Internet]. 2020;37(1):27–40. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-01124-z
2. Mohamed KAA, Saad AS. Enoxaparin and aspirin therapy for recurrent pregnancy loss due to anti-phospholipid syndrome(APS). Middle East Fertil Soc J 2014;19(3):176–82. Disponible en:http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2013.12.004
3. Rodger MA, Langlois NJ, de Vries JI, Rey E, Gris J-C, Martinelli I, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). Syst Rev [Internet]. 2014;3(1):69. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-3-69.
4. Lester W, Walker N, Bhatia K, Ciantar E, Banerjee A, Trinder J, et al. British Society for Haematology guideline for anticoagulant management of pregnant individuals with mechanical heart valves. Br J Haematol [Internet]. 2023;202(3):465–78. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/bjh.18781
5. León-García M, Humphries B, Maraboto A, Rabassa M, Boehmer KR, Perestelo-Perez L, et al. Women's values and preferences on low-molecular-weight heparin and pregnancy: a mixed-methods systematic review. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2022;22(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-05042-x
6. Galambosi PJ, Gissler M, Kaaja RJ, Ulander V. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort-study. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96:852–61. (Level II-2)
7. Antony KM, Racusin DA, Aagaard K, Dildy GA III.Maternal physiology. In: Gabbe SG, Niebyl JR, SimpsonJL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al, editors. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 7th ed. Philadelphia(PA): Elsevier; 2017. p. 38–63. (Level III)
8. ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists VOL. 132, NO. 1, JULY 2018
9. Durán-Morales MA, Ariza-Parra EJ, Colonia-Toro A. Manejo de la terapia anticoagulante durante el embarazo. MÉD.UIS.2020;33(2):65-73. doi: 10.18273/revmed.v33n2-2020007
10. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I.Guidance for the treatment and prevention of obstetric associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41:92–128. (Level III)

TRATAMIENTO EN EL ADULTO MAYOR

Cristina López

La anticoagulación en el adulto mayor puede representar una difícil tarea que implica decisiones clínicas complejas, sobre todo en aquel paciente con pluripatología, fragilidad, situaciones sociofamiliares desfavorables y con polifarmacia. La esperanza de vida del adulto ha aumentado considerablemente, lo que nos hace reconsiderar en ocasiones, decisiones terapéuticas en búsqueda de mejorar calidad de vida y evitar discapacidad.

Con el envejecimiento se producen algunos cambios en el sistema de coagulación, como aumento de los factores de coagulación, disminución de la antitrombina y alteraciones en la fibrinolisis.

La fibrilación auricular es una complicación frecuente que aumenta su prevalencia a medida que aumenta la edad con una incidencia de 26,3/1.000 en mayores de 75 años. Por otro lado, a medida que aumenta la edad se presentan mayores riesgos de caídas, fragilidad, incidencia de sangrados digestivos, deterioro cognitivo y mayor número de hospitalizaciones por diferentes causas, siendo motivos suficientes para dudar la anticoagulación sobre todo en los pacientes por encima de los 75 años. De hecho, si analizamos las escalas de uso habitual y los ensayos clínicos, no incluyen pacientes mayores de 75 años por lo que no se cuenta con suficientes datos para dar recomendaciones.

Sin embargo, existen factores a considerar al momento de tomar la decisión de anticoagular un paciente. Habitualmente son clasificados por rango de edad especificamente en grupos: mayores de 75 años y mayores de 85 años. Pero adicional a considerar la edad es necesario determinar su grado de dependencia y deterioro cognitivo pues de ello dependerán los riesgos reales asociados al inicio de la terapia farmacológica. Lo ideal es aplicar el índice de Barthel y alguna escala o score de deterioro cognitivo. Los pacientes con deterioro cognitivo mayor tienen menos adherencia el tratamiento, mayores riesgos de caídas y requiere de un cuidador. En cualquier grupo poblacional se debe determinar la presencia de fibrilación auricular como primera indicación de anticoagulación, recordando que en este grupo etario hay un aumento de la prevalencia, con un riesgo mayor de ictus sobre todo en los pacientes mayores de 85 años. Para ello podemos utilizar la escala de estimación de riesgo tromboembólico CHA2DS2-VASc con su calculo de riesgo hemorrágico a través del índice HAS BLED.

En la población de edad avanzada es habitual la polifarmacia y la prescripción inapropiada de medicamentos, constituyendo un problema que deteriora la calidad de vida, con mayor aparición de efectos adversos, interacciones medicamentosas y sobre medicación. Es de gran utilidad la aplicación de los criterios de STOPP/START, resultando una herramienta

acertada y sencilla sugerida por el grupo de trabajo para detectar prescripción inadecuada y disminuir la polifarmacia sobre todo en población geriátrica.

Adicionalmente es de gran importancia evaluar el estado nutricional real, considerándose la realización de evaluación nutricional o al menos aplicación de índices o escales nutricionales diferentes al índice de masa corporal, que se ajusten más a la realidad de este grupo poblacional con características particulares que deben ser consideradas.

Con respecto al grupo de fármacos y su dosificación, se tiene mayor tiempo de uso y experiencia con los antagonistas de vitamina k, con algunos registros de datos de las complicaciones hemorrágicas mayores. En diferentes estudios se han incluidos algunos pacientes mayores de 75 años, observándose que los anticoagulantes directos son efectivos para la prevención primaria de ictus con menos registros de hemorragias mayores, sobre todo la hemorragia intracraneal, comparados con los antagonistas de vitamina K. Muestra mejor perfil de seguridad el Apixabán, utilizando dosis de 5 mg 2 veces al día. Sin embargo, no hay datos suficientes para pacientes con edades superiores a los 85 años y muchos menos de 90 años y mayores. Existe escalas disponibles en Europa desde el año 2008 como por ejemplo el Fit for The Aged classification FORTA que ayuda a priorizar la prescripción de los anticoagulantes en el adulto mayor. Se ha logrado dar seguimiento de uso a los anticoagulantes orales directos. El Apixaban se favorece con mejor perfil de seguridad, menos asociación a efectos adversos y complicaciones graves como hemorragias mortales. En pacientes de bajo peso (menos de 60 Kgrs y con edades por encima de 85 años) se pueden considerar dosis reducidas a Apixaban a 2,5mg cada 12 horas.

Según la Sociedad española de Geriatría en pacientes nonagenarios y centenarios se recomienda el uso de Apixabán en dosis reducida de 2,5mg cada 12 horas o Edoxabán 30 mg cada 24 horas, esto basado en los distintos subanálisis de los diferentes ensayos clínicos pivotales de los anticoagulantes orales de acción directa. No se cuenta con estudios controlados adecuados para avalar estas recomendaciones.

La anticoagulación en adultos mayores requiere un enfoque individualizado, considerando un balance entre beneficios y riesgos. La elección del anticoagulante debe basarse en la evidencia y adaptarse a las necesidades de cada paciente. El monitoreo regular y la educación del paciente son esenciales para lograr resultados óptimos.

Tabla1: Anticoagulación en el adulto mayor

Régimen de dosificación	Posología	
Dosis habitual	Apixabán	5 mgrs VO cada 12 h
>75 años	Edoxabán	60 mgrs/día
	Rivaroxabán	20 mg cada 24 h
Dosis reducida	Posología	
< 60 kg		
>85 años	Apixaban	2,5mg cada 12 h
Desnutridos	Edoxabán	30 mgrs cada 24 h

REFERENCIAS:

1. Delgado-Silveira E, Molina Mendoza MD, Montero-Errasquín B, Muñoz García M, Rodríguez Espeso EA, Vélez-Díaz-Pallarés M, et al. Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2023;58(5):101407. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2023.101407
2. Petidier Torregrossa R, Abizanda Soler P, Noguerón García A, Gonzalo Lázaro M, Gutiérrez Rodríguez J, Gil Gregorio P, et al. Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Artículo de revisión. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2018;53(6):344–55. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2018.04.450
3. Martín-Asenjo R, Bueno H, Vidán MT. Anticoagulación en el anciano: ¿son suficientes guías y algoritmos para ejercer bien la medicina o todavía queda lugar para el arte? Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2018;53(6):314–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2018.07.001
4. Wehling M, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people: Results of an evidence-based review and international consensus validation process (OAC-FORTA 2016). Drugs Aging [Internet]. 2017;34(7):499–507. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s40266-017-0466-6
5. Gil Gregorio, P. (Ed.). (2012). Guía de buena práctica clínica en geriatría: Anticoagulación. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología.
6. Durán Alonso, J. C., et al. (2018). Anticoagulación en geriatría II: prevención de complicaciones. Medwave. 2
7. Martínez-Sellés, M., et al. (2018). Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Revista Española de Geriatría y Gerontología.

ANTICOAGULACIÓN EN ENFERMOS RENALES

José Rolando Ayala Hernández

La warfarina, por su conocida farmacocinética, hace que se pueda considerar como el fármaco de elección al momento de iniciar terapia con anticoagulación oral en pacientes con enfermedad renal, en cualquiera de sus estadios. No en vano aún se presenta como buena recomendación en diferentes guías internacionales, que tratan acerca del tema. Sin embargo, los hallazgos de la evidencia, en la última década, podría poner en duda esta recomendación.

Fanola et al, en el 2017, presentan un estudio de cohorte con 784 pacientes, usuarios de warfarina, con diferentes tasas de filtración glomerular (TFG), y evalúan la progresión de la enfermedad renal. Se obtuvo que los pacientes con estadio 3 de la enfermedad renal crónica (TFG 30 – 59 ml/min), presentaron un mayor riesgo de deterioro renal con OR 14,5; IC 95% [6,7 - 31,3] ($p < 0,001$), en un promedio de 5 meses, con el uso de warfarina. El grupo de estudio propone que la warfarina, puede estar asociada con disfunción renal, ya sea a través de su bloqueo del ciclo de la vitamina K y la consiguiente aceleración de la calcificación vascular, o a través de la obstrucción de los túbulos renales por cilindros de glóbulos rojos en el contexto de una anticoagulación excesiva. Sin embargo, por las características metodológicas, el resultado no es comparado con un grupo control.

Ya previamente, en el 2011, Winkelmayer et al en un estudio de cohorte con 2313 pacientes evidenciaron que los pacientes, en hemodiálisis, usuarios de warfarina presentaron mayor riesgo de ictus hemorrágico con un HR de 2,38; IC 95% [1,15 – 4,96]; sin diferencias significativas para disminución de mortalidad o ictus isquémico. Este hallazgo es ratificado por el grupo de Min Jun et al, en 2015, con la evaluación de 12403 pacientes, en diferentes estadios de enfermedad renal crónica, y observaron que el riesgo de sangrado aumentaba de manera directamente proporcional con el estadio de enfermedad renal, y eso era muchos más marcado en pacientes con TFG < 15 ml/min, tanto para los primeros 30 días de tratamiento con warfarina, como posteriormente.

Sin embargo, Carrero et al el 2014 en un estudio multicéntrico, de cohorte, con 24317 pacientes en diferentes estadios de enfermedad renal crónica, mostró que para todas las TFG la disminución de riesgo incluyendo mortalidad, infarto del miocardio e ictus isquémico, era menor en pacientes usuarios de warfarina; sin diferencias significativas en el riesgo de sangrado, en ninguno de los grupos usaran o no warfarina. Este resultado debe analizarse, tomando en cuenta, que en el grupo de los que no usaban warfarina más del 52% egresaban con uso de doble antiagregación plaquetaria, mientras que entre los usuarios de warfarina menos del 17% usaban este tipo de terapia (incluso solo el 38% usaban aspirina en combinación con warfarina).

Es de hacer notar que la mayoría de los estudios de warfarina en pacientes renales, son estudios de corte observacional, que en su muestra se incluye < 5% de pacientes en hemodiálisis, y están realizados en pacientes con fibrilación auricular. Son escasos los datos de uso de anticoagulación oral en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.

Si se considera solo a los pacientes con enfermedad renal crónica, en terapia de sustitución renal y uso de warfarina, se observan datos reproducibles entre 3 distintos metaanálisis realizados. En el metaanálisis de Lin et al, en el 2015, se evidencia que no hubo diferencias significativas entre los pacientes con fibrilación auricular, en terapia de sustitución renal, usuarios o no de warfarina con respecto a los episodios de Ictus isquémico con HR 1,23 IC 95% [0,80 – 1,87] pero con alto índice de heterogeneidad entre los estudios involucrados (I2 = 79,2%); aunque si hubo mayor presencia de sangrado, de cualquier tipo, entre los usuarios de warfarina con un HR 1,20 IC 95% [1,03 – 1,39], con datos homogeneidad entre los estudios (I2 = 20,4%). Similar hallazgo en el metaanálisis de Wong et al (2016), al demostrar que, entre 31321 pacientes en hemodiálisis, usuarios de warfarina por fibrilación auricular, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de ictus isquémico con un cálculo de RR 1,13 IC 95% [0,96 – 1,34]; pero si más episodios de ictus hemorrágico con un RR 1,38 IC 95% [1,03 – 1,85]. Sin embargo, en este metaanálisis de Wong et al, consideraron la aparición de otros fenómenos tromboembólicos, donde si se encontró disminución del riesgo de eventos de un 40% en pacientes usuarios de warfarina con RR de 0,60 IC 95% [0,45 – 0,79].

Van Der Meersch et al, en el 2017, repite los hallazgos en otro metaanálisis que incluyen 17380 pacientes en hemodiálisis, con uso de warfarina por fibrilación auricular, pero en este describen que < 49% de los pacientes se mantuvieron en rango terapéutico de INR, observando un INR promedio que osciló entre 1,5 – 1,62. Bajo esta consideración, observan que tampoco hubo diferencias significativas entre los pacientes, usuarios o no de warfarina, con el riesgo de presentar ictus isquémico con HR 0,75 IC 95% [0,51 – 1,06] e I2 = 70%

En definitiva, con respecto a warfarina, la evidencia no es suficiente para establecer, de manera categórica, la recomendación; a favor o en contra, de su uso como anticoagulante de elección en pacientes con falla renal, en especial aquellos con terapia de sustitución renal. Pero debe recordarse que esta evidencia se ha obtenido de estudios no controlados, con pocos datos acerca de enfermedad tromboembólica venosa, y sin evidencia clara de aumento de mortalidad asociada a los eventos de sangrado.

Anticoagulantes orales directos.

En este respecto, los estudios controlados iniciales (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF TIMI) incluyeron solo población con TFG > 30 ml/min, y en algunos casos, con ciertas consideraciones en las dosis, según sus

características farmacocinéticas, como se evidencia en la Tabla 1.

Tabla Nro 1. Características farmacocinéticas de los anticoagulantes orales directos.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Unión a proteínas	35%	>90%	87%	40-59%
T. Vida ½ (Horas)	12 - 17	5 - 13	12 - 14	6 - 11
Metabolismo CYP	0%	32%	25%	Insignificante
Aclaramiento renal	80%	36%	27%	49%

En la tabla 2, se puede observar las dosis utilizadas en los ensayos controlados referidos, según las características renales de la población incluidas. Actualmente estas son las dosis recomendadas para pacientes con TFG > 30 ml/min.

Tabla Nro 2. Dosis habitual de los anticoagulantes orales directos.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Estudio controlado	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Dosis estudiada	150 mg BID 110 mg BID	20 mg OD	5 mg BID	60 mg OD
Función renal evaluada	> 30 mL/min	> 50 mL/min	Creatinina < 2,5 mg/dL	> 50 mL/min
Ajuste de dosis	Ninguna (Se contraindica < 30 mL/min)	15 mg (30-49 mL/min)	2,5 mg BID (> 80 años o Creatinina > 1,5 mg/dL o peso < 60 Kg)	30 mg (30-50 mL/min)

A pesar de esto, y con el advenimiento de estas moléculas, con la comodidad posológica y de seguimiento; rápidamente se posicionaron como medicamentos de uso habitual en diferentes casos de tromboprofilaxis y anticoagulación. Esto logró que más pacientes con enfermedad renal con TFG < 30 ml/min, estuvieran expuestos a estos fármacos, sin evidencia científica sólida y con un perfil farmacocinético que hacia presumir su probable uso inadecuado en pacientes con función renal deteriorada.

A partir del 2015, con el estudio de cohorte de Chan et al, donde se comparaba el efecto del dabigatran, rivaroxaban, warfarina y aspirina, en pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular; se comprobó que el ictus isquémico y otras embolias arteriales, eran menos frecuentes con el uso de dabigatran o rivaroxaban, que con la warfarina o la aspirina con OR 0,81 IC 95% [0,66 – 0,99]. Sin embargo, la tasa de sangrado fue mayor con cualquiera de estos anticoagulantes directos, a excepción de dosis de 15 mg OD de

rivaroxaban, donde no se observó diferencia significativa.

Con respecto al apixaban, en un estudio de su farmacocinética, realizado el 2016 por Wang et al, observaron que la concentración plasmática de Apixaban no presentaba diferencias significativas, a dosis de 5 mg BID, en individuos sanos, como en individuos en terapia de sustitución renal, ya sea en el período de pre-diálisis como post-diálisis.

Con esto, en un estudio de cohorte de Siontis et al el 2018 observaron que, en pacientes en hemodiálisis con fibrilación auricular, el apixaban a dosis de 2,5 mg BID no presentaba diferencias significativas con la warfarina en la disminución de eventos isquémicos, a diferencia de dosis de 5 mg BID que disminuía los ictus isquémicos sin variar, para ninguna de las dosis, el riesgo de sangrado mayor; en incluso a dosis más alta disminuía la probabilidad de mortalidad general (HR 0,63 IC 95% [0,46–0,85]; p=0,003).

Ya para el año 2020, Mavrakanas et al, en otro estudio de cohorte con 2082 pacientes en hemodiálisis, refieren mayor tasa de sangrado, incluso fatal, con dosis de 5 mg BID; al contrario de la dosis reducida (2,5 mg BID), donde no hubo diferencias significativas. Con respecto a los eventos isquémicos cerebrales, no encontraron diferencias en el riesgo de los eventos, comparado con placebo.

En el metaanálisis de Li et al, el 2022, donde se compara el uso de warfarina con anticoagulantes orales directos, en pacientes con fibrilación auricular y terapia de sustitución renal; no mostró diferencias en cuanto a la efectividad para disminuir riesgo de eventos isquémicos cerebrales, embolia sistémica y mortalidad por todas las causas; esto con una heterogeneidad entre los estudios incluidos de baja a intermedia (I2 de hasta 57%).

En lo que respecta a eventos hemorrágicos, los sangrados mayores e intracraneales no tuvieron diferencia en la tasa de riesgo; con la excepción de la hemorragia gastrointestinal que presentó menor riesgo de eventos en el grupo de anticoagulantes directos, con especial atención del rivaroxaban y apixaban.

Mas recientemente, en el 2024, Kim et al publican otro metaanálisis que compara el riesgo de ictus isquémicos, eventos cardiovasculares mayores, mortalidad y hemorragias; entre pacientes con fibrilación auricular, en diálisis, usuarios de anticoagulantes orales (inhibidores de vitamina k y anticoagulantes directos). Realizando una puntuación de propensión, para disminuir riesgo de sesgo por los tipos de estudios incluidos, concluyen que los usuarios de anticoagulantes orales (indistintamente del tipo) presentan menos eventos isquémicos, menos eventos cardiovasculares mayores y menor mortalidad, sin aumentar la tasa de hospitalización por episodios hemorrágicos.

Sin embargo, en un subanálisis del metaanálisis de Kim et al revela que, si bien, no hubo diferencias en el riesgo de hemorragias entre los usuarios de anticoagulantes orales directos y warfarina; los usuarios de inhibidores de la vitamina K no mostraron reducción de eventos isquémicos, ni de eventos cardiovasculares mayores, ni menor mortalidad. Por el contrario, los anticoagulantes orales directos se asociaron con un riesgo reducido de muerte (HR 0,54 IC 95% [0,34–0,86]) y hospitalización por hemorragia mayor (HR 0,29 IC 95% [0,09–0,90]), pero no mostraron reducción en el riesgo de eventos cerebrovasculares isquémicos o eventos cardiovasculares mayores.

En otras palabras, aún no hay evidencia suficiente de que los pacientes en terapia de sustitución renal se beneficien del uso de anticoagulantes orales (sea inhibidor de la vitamina K o inhibidores orales directos) para disminuir riesgo de ictus isquémico. Sin embargo, el uso de anticoagulantes orales directos, podría estar asociado a un menor riesgo de eventos hemorrágicos.

Las guías terapéuticas vigentes recomiendan, en los pacientes con fibrilación auricular y riesgo elevado de accidente cerebrovascular, con enfermedad renal avanzada, el tratamiento con Warfarina o, preferiblemente, dosis ajustadas de anticoagulantes orales directos, como se describen en la Tabla Nro 3.

Tabla Nro 3. Dosis ajustada, según función renal, de los anticoagulantes orales directos.

Guías	30-50 mL/min	15-30 mL/min	< 15 mL/min
ESC Steffel J, 2018	110 mg BID Dabigatran 15 mg OD Rivaroxaban 2,5 mg BID Apixaban* 30 mg OD Edoxaban	15 mg OD Rivaroxaban 2,5 mg BID Apixaban* 30 mg OD Edoxaban	Evitar AODs
KDIGO Turakhia MP, 2018	110 mg BID Dabigatran 15 mg OD Rivaroxaban 2,5 mg BID Apixaban 30 mg OD Edoxaban	15 mg OD Rivaroxaban 2,5 mg BID Apixaban*; 30 mg OD Edoxaban	Apixaban 2,5 mg BID podría considerarse
AHA Joglar J, 2023	150 mg BID Dabigatran 15 mg OD Rivaroxaban 30 mg OD Edoxaban, 5 mg BID Apixaban ó 2,5 mg BID Apixaban*	75 mg BID Dabigatran 15 mg OD Rivaroxaban 30 mg OD Edoxaban, 5 mg BID Apixaban ó 2,5 mg BID Apixaban*	15 mg OD Rivaroxaban 5 mg BID Apixaban ó 2,5 mg BID Apixaban*

* (Si creatinina > 1.5 mg/dL y peso <60 kg o edad > 80 años)
AODs: Anticoagulantes orales directos

REFERENCIAS:

1. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2011;6(11):2662–8. Available from: http://dx.doi.org/10.2215/cjn.04550511
2. Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. BMJ [Internet]. 2015;350(feb03 4):h246–h246. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h246
3. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Spaak J, Lindhagen L, Edfors R, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. JAMA [Internet]. 2014;311(9):919. Available from: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.1334
4. Li J, Wang L, Hu J, Xu G. Warfarin use and the risks of stroke and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and a meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. 2015;25(8):706–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2015.03.013
5. Wong CX, Odutayo A, Emdin CA, Kinnear NJ, Sun MT. Meta-analysis of anticoagulation use, stroke, thromboembolism, bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation on dialysis. Am J Cardiol [Internet]. 2016;117(12):1934–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.03.042
6. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Am Heart J [Internet]. 2017;184:37–46. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.09.016
7. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ, Ko D, Sisson EK, Henault LE, et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non–vitamin K oral anticoagulants. Am Heart J [Internet]. 2017;184:150–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.08.017
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med [Internet]. 2009;361(12):1139–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0905561
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med [Internet]. 2011;365(10):883–91. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1009638
10. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2014;63(11):1082–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.062
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med [Internet]. 2013;369(22):2093–104. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1310907
12. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. Circulation [Internet]. 2015;131(11):972–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.114.014113
13. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. J Clin Pharmacol [Internet]. 2016;56(5):628–36. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/jcph.628
14. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. Circulation [Internet]. 2018;138(15):1519–29. Available from: http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.035418
15. Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020;15(8):1146–54. Available from: http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11650919
16. Li W, Zhou Y, Chen S, Zeng D, Zhang H. Use of non-vitamin K antagonists oral anticoagulants in atrial fibrillation patients on dialysis. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2022;9. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.1005742

17. Kim D-G, Kim SH, Park SY, Han BG, Kim JS, Yang JW, et al. Anticoagulation in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation: a national population-based study. Clin Kidney J [Internet]. 2024;17(2). Available from: http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfae029
18. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation [Internet]. 2024;149(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000001193
19. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero J-J, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Eur Heart J [Internet]. 2018;39(24):2314–25. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy060
20. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. Europace [Internet]. 2018;20(8):1231–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/europace/euy054

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS

Carla Lozada

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una trombofilia autoinmune adquirida que se caracteriza por trombosis y/o morbilidad durante la gestación en asociación con anticuerpos antifosfolípidos persistentes (aPL), anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina IgG/IgM (aCL) y anti-beta-2- glicoproteína I (aβ 2 GPI]).

La prevalencia general del SAF se ha estimado en 50 por cada 100.000 personas, con una relación mujer/hombre de 5:1. La trombosis, manifestación cardinal de la enfermedad, puede ser venosa, arterial o microvascular. Se define aPL triple positivo a la presencia, en un mismo paciente, de los tres aPL, es decir, AL, aCL y aβ 2 GPI.

El SAF catastrófico (SAFC), la forma más grave de SAF, reporta una tasa de mortalidad general del 37 % y se asocia a la presencia de múltiples eventos trombóticos de pequeños vasos. Estos pacientes, cuando reciben anticoagulación en combinación con glucocorticoides más recambio plasmático y/o inmunoglobulina intravenosa, tienen una tasa de supervivencia más alta, con una tasa de mortalidad del 28,6%. En otros pacientes con SAF y trombosis de pequeños vasos, la anticoagulación se utiliza ampliamente pudiendo asociarse a la terapia, el uso de inmunosupresores.

Patogénesis del Síndrome Antifosfolípido

La evidencia demuestra, que las vías protrombóticas, proinflamatorias y angiogénicas están involucradas en la patogénesis de la trombosis relacionada con aPL, sugiriendo que el tratamiento antitrombótico por sí solo puede no ser suficiente.

El proceso patógeno clave, que inicia la activación celular es, la unión de β 2 GPI a los fosfolípidos expuestos y cargados negativamente en la superficie de las células endoteliales, monocitos y plaquetas, todos los cuales pueden estar involucrados mediante el desprendimiento de micropartículas protrombóticas. La activación celular probablemente implica la unión de los complejos aβ 2 GPI/β 2 GPI al receptor tipo peaje 4 (TLR4), la anexina A2 o la proteína 8 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP8) y la activación de su vía de transducción de señales intracelulares, con inducción de P38/proteína quinasa activada por mitógenos (P38/MAPK) y genes dependientes del factor nuclear kappa-B (NFkB), lo que da como resultado un fenotipo protrombótico y proinflamatorio. La expresión del factor tisular (FT), un iniciador clave de la coagulación in vivo, y el factor de crecimiento endotelial vascular están elevadas en pacientes con aPL.

Los pacientes con SAF trombótico tienen niveles elevados de marcadores de activación del complemento y son reconocidos como amplificadores del medio inflamatorio.

Cada vez más se sugiere que la trombosis relacionada con los aPL está mediada por la activación de los neutrófilos, lo que conduce a la liberación de estructuras extracelulares basadas en la cromatina, denominadas trampas extracelulares de neutrófilos (NET, por sus siglas en inglés) a través de un proceso conocido como NETosis. Las interacciones moleculares celulares y humorales clave de los aPL que conducen a la trombosis pueden ser precipitadas por (la hipótesis de los "dos golpes") y propagar la inflamación.

Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido

La evaluación y el tratamiento del paciente con SAF es compleja y desafiante. La importancia de brindar una atención óptima se impone por las complicaciones potencialmente graves y mortales que pueden experimentar.

El tratamiento precoz es importante para evitar la aparición de complicaciones clínicas y recurrencia de los eventos trombóticos. Algunos pacientes con SAF van a poder recibir tratamiento y seguimiento ambulatorio, sobre todo aquellos con manifestaciones clínicas menores y/o que reciban tratamiento profiláctico. Los cuadros más graves (SAF catastrófico y Enfermedad Tromboembólica) obligarán a hospitalizar al paciente.

Recomendaciones generales:

1. Las indicaciones y pautas de tratamiento deben ser individualizadas para cada paciente, de acuerdo con su estado clínico y riesgo trombogénico.
2. Deben identificarse y eliminarse los factores de riesgo para trombosis (uso de anticonceptivos orales, terapia estrogénica, tabaco, inmovilización prolongada) y controlar la tensión arterial, sobrepeso, diabetes mellitus, hiperlipidemia, así como tener precaución con el uso de inhibidores selectivos de COX-2.
3. Valorar el riesgo de sangrado en todo paciente que vaya a recibir terapia antiagregante y anticoagulante, con anterioridad al inicio del tratamiento.

Uso de anticoagulantes orales directos (ACOD)

Los antagonistas de la vitamina K (AVK), particularmente la warfarina, son el tratamiento estándar para el SAF trombótico, aunque ha surgido cuestionamiento a su uso por la introducción de los anticoagulantes orales directos (ACOD).

Las ventajas de los ACOD en comparación con la warfarina incluyen:

1. Prescripción de una dosis fija con efecto anticoagulante predecible
2. Sin control de anticoagulación de rutina

3. Menos interacciones medicamentosas
4. Sin interacciones alimentarias.

Estas características resultan atractivas para los pacientes con SAF que requieran anticoagulación de por vida, sin embargo, su uso debe evaluarse en cada paciente.

Para los pacientes con aPL positivo simple o doble después de un primer episodio de Tromboembolia venosa (TEV), en el contexto agudo o más adelante en su curso, se puede considerar mantener la indicación de ACOD mientras se espera la confirmación de la persistencia de aPL, al menos 12 semanas y posteriormente. Si se considera un ACOD, se deben realizar pruebas de aβ2GPI para distinguir a los pacientes con aPL positivo doble en lugar de triple.

Para pacientes con SAF triple aPL positivo, si se inicia un tratamiento con ACOD en la presentación inicial con un primer episodio de TEV y al considerar las limitaciones de las pruebas (especialmente en la evaluación de la presencia de AL), se recomienda cambiar la terapia a warfarina o un AVK alternativo.

Se deben evitar los ACOD en pacientes con SAF y trombosis arterial. Para estos pacientes, el tratamiento de primera línea debe ser un AVK.

Los ACOD deben evitarse en pacientes con SAF trombótico con trombosis de vasos pequeños o valvulopatía cardíaca relacionada con aPL. La opción anticoagulante de primera línea debe ser un AVK.

Los ACOD no deben usarse en pacientes con SAF con trombosis recurrente mientras reciben AVK a dosis estándar. Otras opciones de tratamiento pueden incluir un mayor rango objetivo de INR, dosis de tratamiento estándar de heparina de bajo peso molecular (HBPM), o la adición de terapia antiplaquetaria.

Agentes antiplaquetarios.

El Ácido Acetilsalicílico (AAS) inhibe la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2) de forma irreversible, interfiriendo con la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. Para su indicación debe realizarse el análisis del riesgo-beneficio, incluyendo factores relacionados con el paciente para trombosis arterial y TEV. También se deben tener en cuenta los factores de riesgo de hemorragia y antecedente o enfermedad hemorrágica gastrointestinal.

Pacientes portadores de aPL asintomáticos, con o sin Lupus Eritematoso Sistémico, con AL persistente, positividad doble o triple de aPL o título de aPL persistentemente alto, se debe considerar la indicación de AAS a dosis de 75-100 mg/día para la prevención primaria de la trombosis.

En portadores de aPL asintomáticos, con o sin LES, o en pacientes con SAF obstétrico previo que tienen cualquier otro fenotipo de laboratorio de

aPL, se puede considerar el AAS a dosis de 75-100 mg/día para la prevención primaria de la trombosis.

Se puede considerar AAS a dosis baja (75-100 mg/día) en combinación con anticoagulación, en pacientes con SAF que desarrollan trombosis arterial o venosa recurrente mientras reciben AVK de intensidad estándar.

No hay evidencia suficiente para hacer recomendaciones sólidas sobre el uso de AAS a dosis baja (75-100 mg/día) para la prevención secundaria después de una primera trombosis arterial asociada a SAF.

Heparinas

Es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos sulfatados, compuesto de iguales cantidades de D-glucosamina sulfatada y ácido D-glucurónico. En el organismo está unida en forma covalente a una proteína central que se encuentra en los gránulos secretorios de los mastocitos. Actúa a través de la antitrombina III inactivando los factores coagulantes IXa, Xa, XIa y XIIa, y la trombina (factor IIa), con lo que evita la conversión de fibrinógeno a fibrina. La inactivación del factor Xa inhibe la conversión de protrombina a trombina, y por tanto la trombosis. Una vez que el trombo se ha desarrollado, la heparina inhibe la coagulación adicional al inactivar la trombina y prevenir la conversión de fibrinógeno en fibrina. Al inhibir la activación del factor XIII, también evita que se formen coágulos estables de fibrina. En dosis suficientes, la heparina prolonga el tiempo parcial de tromboplastina, el tiempo de trombina y el tiempo total de coagulación. Su efecto anticoagulante es inmediato y se observa in vitro e in vivo. Por otro lado, hace que disminuya el contenido plasmático de lipoproteínas de baja densidad y acelera la hidrólisis de triglicéridos, efecto que es consecuencia de mayor cantidad de lipasa lipoproteínica en la sangre. Debido a su alta polaridad y tamaño molecular, no atraviesa fácilmente las membranas y por tanto no se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal; tampoco cruza la barrera placentaria. Se une en 95% a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado por la heparinasa y se excreta por la orina. Su vida media biológica es de 60 a 90 min.

Existen dos tipos de Heparinas, la sódica o no fraccionada (HNF) y la Heparina de Bajo peso Molecular (HBPM). Su uso dependerá del tipo de paciente a tratar, la presentación del SAF, complicaciones clínicas, interacciones medicamentosas y evolución del cuadro clínico en el paciente.

Tratamiento complementario

La mayoría de los pacientes con SAF trombótico responden a la anticoagulación, pero una pequeña proporción continúa teniendo eventos clínicos a pesar de la anticoagulación. La hidroxicloroquina, estatinas y vitamina D pueden indicarse en el tratamiento complementario de pacientes con SAF trombótico.

Hidroxicloroquina

Su adición puede considerarse como complemento al tratamiento antitrombótico, para el SAF trombótico refractario a los anticoagulantes, de acuerdo con las recomendaciones de 200-400 mg/día, dado su efecto protector de trombosis.

Estatinas

Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa, fundamental en la producción de colesterol hepático, pero también tienen efectos pleiotrópicos con acciones antiinflamatorias y antitrombóticas sobre las células endoteliales y los monocitos.

Prevención primaria de la trombosis

Las estatinas reducen la expresión de FT y moléculas de adhesión celular inducida por aPL. El uso de fluvastatina en pacientes con aPL positivo reducía los biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos como la interleucina (IL)-6, IL1β, factor de crecimiento endotelial vascular, TNF-α, interferón-α y factor tisular soluble.

Prevención secundaria de la trombosis

La importancia de la hiperlipidemia para la predicción de la trombosis en pacientes con SAF se enfatiza por su inclusión, junto con la hipertensión y el estado de aPL, en la puntuación global del síndrome antifosfolípidos (GAPSS), una puntuación validada y bien conocida en SAF. El GAPSS ajustado se ha aplicado para evaluar el riesgo de trombosis recurrente en la cohorte APS ACTION y para la estratificación del riesgo en pacientes jóvenes con SAF con infarto agudo de miocardio.

Las estatinas pueden ser beneficiosas en la prevención primaria y secundaria de la trombosis arterial en pacientes con aPL/SAF. Sin embargo, según los datos disponibles, no se pueden recomendar estatinas en pacientes con aPL/SAF en ausencia de hiperlipidemia, de acuerdo con las directrices de población general. Las estatinas pueden considerarse como complemento del tratamiento antitrombótico en pacientes con SAF trombótico refractario a los anticoagulantes.

Vitamina D

Bajos niveles de vitamina D se correlacionan con manifestaciones trombóticas arteriales y venosas en pacientes con SAF. Valores de vitamina D <30 ng/ml ocurren hasta en el 70% de los pacientes con SAF, mientras que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D (<10 ng/ml) oscila entre el 11 y el 50%.

El papel central de la inflamación en la trombosis mediada por aPL respalda el potencial de la vitamina D en el tratamiento de pacientes con SAF, ya que posee numerosas propiedades inmunomoduladoras. Entre sus muchos efectos,

su capacidad para inhibir la señalización de TLR4/MyD88, la expresión de FT, la activación endotelial y la inflamación y la perturbación celular desempeñan papel crucial en el SAF trombótico. La deficiencia e insuficiencia de vitamina D deben corregirse en todos los pacientes con aPL positivo según las pautas de población general.

Productos biológicos

Los autoanticuerpos tienen un papel central en la patogénesis del SAF, por lo que las células B son un objetivo terapéutico potencial. Actualmente, Rituximab y Belimumab son los dos agentes moduladores de células B más utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Rituximab:

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea la molécula CD20 en muchos precursores de células B y actualmente está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), se usa ampliamente en la práctica clínica y ha sido recomendado en las guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y EULAR para el tratamiento de la nefritis lúpica y por NHS England para un uso más general en LES.

Rituximab puede tener un papel en el tratamiento de algunas manifestaciones relacionadas con aPL, como trombocitopenia, hemorragia alveolar difusa, nefropatía relacionada con aPL y úlceras cutáneas microvasculares. También se pudiera utilizar en el tratamiento de SAFC refractario a triple terapia (esteroides, anticoagulación y plasmaféresis).

Belimumab:

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra BAFF, una molécula activadora de células B. Este fármaco ha sido aprobado para su uso en LES. Informes han demostrado que los títulos de aPL en pacientes con LES tratados con Belimumab disminuyen. Este efecto se observó tanto para aCL como para aβ 2 GPI, pero no se observó ningún cambio en el estado de AL. Actualmente hay datos limitados que respaldan su uso en SAF.

Inhibición del complemento

La activación del complemento contribuye a la trombosis. La inhibición del complemento también ha demostrado ser una intervención terapéutica eficaz para el tratamiento de la enfermedad trombótica microvascular y de grandes vasos. La heparina, se ha utilizado con éxito como fármaco antiinflamatorio debido a sus propiedades anticomplemento.

Eculizumab, un fármaco monoclonal anti-C5, se ha utilizado como terapia de rescate en SAFC refractarios. Un estudio reciente demostró que estos pacientes experimentan una mayor frecuencia de mutaciones raras de la línea germinal de las proteínas reguladoras del complemento, haciéndolos más

susceptibles a la trombosis.

La terapia de inhibición del complemento es una estrategia prometedora para pacientes con manifestaciones microangiopáticas de SAF. Nuevas terapias dirigidas al complemento, incluidos inhibidores de vías alternativas, inhibidores de C3, mAb o moléculas pequeñas que bloquean la escisión de C5aR o C5, e inhibidores que pueden localizarse en áreas de inflamación, pueden proporcionar terapias alternativas para el SAF.

Tratamientos a base de péptidos de la beta-2-glicoproteína I

Beta-2-GPI (β2GPI) es una proteína plasmática antitrombótica que tiene cinco dominios. Las nuevas terapias propuestas se basan en el dominio V C-terminal o en el dominio I N-terminal. Esto se debe a que la teoría actualmente aceptada para la patogénesis del SAF propone que la mayoría de los aPL patógenos se unen a β2GPI a través del dominio I y luego el complejo aPL-β2GPI se une a los fosfolípidos en las superficies celulares a través del Dominio V, lo que conduce a la trombosis.

En comparación con muchos otros posibles agentes terapéuticos novedosos para el SAF (por ejemplo, anticoagulantes de acción directa y fármacos anticomplemento), es menos probable que estos péptidos dirigidos a β2GPI se desarrollen como terapias para otras afecciones médicas. Por lo tanto, el progreso en este campo será un poco más lento que en el caso de agentes de aplicación más amplia.

Péptidos que se dirigen al dominio V y dominio I

El objetivo de estos agentes es impedir que el Dominio I y V se unan a las superficies celulares pudiendo reducir la capacidad del aPL humano para estimular la trombosis, esto se ha desarrollado a nivel de animales de experimentación. Es prematuro hacer recomendaciones sobre el uso de péptidos de β2GPI para el SAF.

Los objetivos clave de la investigación son llevar uno o más de estos agentes a estudios formales de farmacocinética y toxicología y luego a un primer estudio en humanos.

Coenzima Q10

La Coenzima Q10 (CoQ10) participa como transportador de electrones en las membranas mitocondriales y otras membranas, protegiendo, aparentemente, a las células de la oxidación de proteínas y la peroxidación de lípidos. En la población general, la suplementación con CoQ10 disminuye la producción de citocinas proinflamatorias en el contexto de insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Autores señalan que, en ausencia de efectos secundarios clínicamente significativos, y dados los beneficios terapéuticos potenciales, el Ubiquinol (CoQ10 reducida, 200 mg/día) podría actuar como un complemento seguro de las terapias estándar en el SAF.

Agonistas del receptor de adenosina

Recientemente se ha informado que los neutrófilos de los pacientes con SAF tienen un umbral reducido para la liberación de NET (ovillos protrombóticos de ADN, histonas y proteínas derivadas de gránulos expulsadas de los neutrófilos moribundos). Dada la evidencia reciente que sugiere que el AMP cíclico de segundo mensajero (AMPc) puede suprimir la liberación de NET en algunos contextos, un estudio preclínico planteó la hipótesis de que la activación de los receptores de adenosina de superficie (que desencadenan la formación de AMPc en los neutrófilos) podría mitigar las manifestaciones trombóticas del SAF.

Potenciación de adenosina

Se sabe que el medicamento antitrombótico dipiridamol potencia la señalización de adenosina al aumentar las concentraciones extracelulares de adenosina y también al interferir con la descomposición del AMPc. El dipiridamol pareció suprimir la NETosis mediada por aPL (en forma dependiente del receptor de adenosina A 2A) y mitigar la trombosis venosa en ratones. Si bien el dipiridamol nunca se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con SAF, se ha informado que fármacos con propiedades amplificadoras de adenosina similares, como la defibrotida y el dilazep, son eficaces en informes de casos y modelos preclínicos.

Tromboprofilaxia primaria

La decisión de introducir tratamiento profiláctico en pacientes con Anticuerpos Antifosfolípidos (aFL) sin historia de trombosis sigue siendo controversial. Se sugiere introducirla en pacientes con aFL en caso de hospitalización y/o cirugía.

Ante la detección casual de aFL en sujetos que no han sufrido fenómenos trombóticos, no está indicado el tratamiento anticoagulante. En estos individuos asintomáticos, una práctica habitual es la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 75-100 mg/día, si el AL (Anticoagulante Lúpico) es persistentemente positivo, si los AAC (Anticuerpos Anticardiolipinas) son positivos a títulos medios o altos y si los anticuerpos anti-ß2GPI son positivos (todos ellos son factores de riesgo trombótico demostrados).

En los individuos con historia de trombosis dentro del año previo se debe valorar la anticoagulación con dicumarínicos manteniendo un Índice Internacional Normalizado (INR) entre 2-3, ya que las recurrencias son muy frecuentes.

En aquellos en los que la trombosis se produjo más de un año antes, se administrará AAS o anticoagulación oral en función de la edad y características del paciente, del número y localización previa de las trombosis, de la existencia o no de factor desencadenante tratable y del tiempo transcurrido desde el episodio trombótico.

Si hay una enfermedad autoinmune asociada, además de seguir el tratamiento específico y control de la enfermedad, ha de valorarse con especial atención la existencia de riesgo añadido de trombosis, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Pacientes con aFL asociados a enfermedad autoinmune con niveles medios-altos mantenidos (mayor riesgo): indicar AAS a dosis de 75-100 mg/día.
2. Ante la presencia de aFL asociados específicamente al Lupus Eritematoso Sistémico (LES), estará indicado administrar Hidroxicloroquina 200-400 mg/día, dado su efecto protector de trombosis. El añadir AAS a estos pacientes variará según su perfil de riesgo, recomendándose si hay un perfil de alto riesgo (niveles altos de anticuerpos aFL, triple positividad) o asociación con otros factores de riesgo cardiovascular.

Tromboprofilaxia secundaria

En general, la prevención secundaria implica la administración de anticoagulación, así como la identificación y gestión de riesgos modificables.

La anticoagulación de por vida en algunos pacientes, dada la elevada frecuencia de recurrencias trombóticas y la naturaleza potencialmente mortal de estos eventos, podría justificarse.

Trombosis venosa

Se recomienda anticoagulación (con Antagonistas de la Vitamina K tipo warfarina) de por vida con un Índice Internacional Normalizado (INR) entre 2-3. Después de 3 a 6 meses de tratamiento este podrá descontinuarse si el perfil de aFL del paciente es de bajo riesgo y ante la sospecha de la coexistencia de un factor de riesgo asociado al evento trombótico (traumatismo, cirugía, inmovilización).

Trombosis arteriales

Se recomienda anticoagulación crónica y un INR entre 3-4. La combinación con AAS (anticoagulación y antiagregación) se valorará según el perfil de riesgo del paciente. El tratamiento con anticoagulantes orales directos (rivaroxabán, dabigatrán, apixabán) está revolucionando el tratamiento de las TVP en la población general, pero no hay suficiente evidencia para usarlos en pacientes con SAF y trombosis arteriales.

Tratamiento de las trombosis

El tratamiento anticoagulante no difiere, del empleado en otras causas de trombosis, si exceptuamos las controversias existentes con respecto a la intensidad o rango óptimo de anticoagulación y a la duración de la misma. En la actualidad es debatido si el INR debe mantenerse entre 2,0 y 3,0 para las trombosis venosas y superior a 3 para las trombosis arteriales.

Las complicaciones hemorrágicas en los pacientes sometidos a

anticoagulación oral son relativamente frecuentes. De hecho, la intensidad del tratamiento anticoagulante es el principal factor de riesgo de estos pacientes para sufrir hemorragias intracraneales y la incidencia de éstas se incrementa dramáticamente con rangos altos de anticoagulación (INR > 4,0). Por otra parte, la duración del tratamiento anticoagulante debe ser, generalmente indefinida, ya que las recidivas son muy frecuentes (hasta el 70%) al suspender dicho tratamiento, sobre todo en los 6 primeros meses, e incluso se han descrito casos de SAF catastrófico en estas circunstancias.

Algunos autores, ante un primer episodio de trombosis con un claro desencadenante que pueda evitarse en el futuro (por ejemplo, la toma de anticonceptivos orales), intentan suspender la anticoagulación pasado un tiempo prudencial desde el evento trombótico. Esta decisión también es empírica y no existe en la actualidad una respuesta definitiva para este problema debido a la falta de estudios prospectivos adecuados.

En definitiva, la intensidad y la duración del tratamiento anticoagulante debe ser establecida de forma individual, teniendo en cuenta la gravedad del evento trombótico, la presencia de factores de riesgo reversibles adicionales y el riesgo hemorrágico, en un paciente determinado.

Trombosis arterial

Se usa heparina sódica (HNF) endovenosa en perfusión continua (1,000 U/hora) durante un mínimo de 5 días, con controles seriados del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) hasta conseguir un ratio de TTPa entre 1,5 y 2,5. A partir del tercer día se inicia la administración de antagonistas de la vitamina K, con controles diarios del INR. La HNF se suspenderá cuando se alcance un INR ≥ 2,0 en dos determinaciones consecutivas separadas al menos 24 horas. El tratamiento anticoagulante por vía oral se seguirá de forma indefinida, manteniendo un INR superior a 3,0. La normalización de los AAF no es indicación para descontinuar la anticoagulación, puesto que los pacientes mantienen el riesgo de nuevas trombosis. La trombólisis inicial puede emplearse en casos de ictus cerebrales, infartos de miocardio, tromboembolia pulmonar y oclusiones arteriales periféricas. La angioplastia transluminar percutánea y los stent coronarios se emplean en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. También se emplean angioplastias en casos de trombosis arteriales periféricas.

Trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (TEP)

Se iniciará tratamiento con HNF o Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) a dosis anticoagulantes terapéuticas (excepto en casos de TEP masiva o TVP proximales extensas, que precisarán HNF) por un mínimo de 5 días, aunque debe prolongarse entre 7 y 10 días en caso de TEP masiva o TVP proximal extensa. El paso a anticoagulantes orales sigue el mismo esquema que en el caso anterior, manteniendo un INR entre 2.0 y 3.0. En caso de TEP masiva que curse con Hipertensión Pulmonar Aguda, Disfunción Ventricular Derecha, Hipotensión Sistémica o Inestabilidad Hemodinámica se ha de valorar el uso

de fibrinolíticos y la tromboendarterectomía.

Trombosis recurrente a pesar de una anticoagulación adecuada

En primer lugar, se puede intentar aumentar el rango de anticoagulación, manteniendo un INR de 3,5 (rango 3,0 - 4,0). Si, a pesar de ello, tiene lugar alguna recurrencia trombótica se ha de valorar añadir al tratamiento crónico con dicumarínicos, AAS a dosis de 100 mg diarios. En cualquier caso, se ha de asumir que el riesgo de hemorragia grave es mayor. Un número reducido de pacientes en los que son necesarias altas dosis de acenocumarol o en los que presentan "resistencia" a este fármaco puede ser útil sustituirlo por warfarina.

Casos puntuales han sido tratados con éxito con HBPM, administrada dos veces al día de manera prolongada, hidroxicloroquina (sobre todo en pacientes con LES), inmunoglobulinas endovenosas, corticoides, inmunosupresores o recambio plasmático. Algunos casos aislados muy graves y resistentes al tratamiento han sido tratados durante 10 años con más de 220 procedimientos de recambio plasmático inmunoadsorbente con columnas de dextrano sulfato-celulosa.

Tratamiento de las trombosis asociadas con trombocitopenia

La trombocitopenia del SAF no protege contra las trombosis. En caso de trombosis y trombocitopenia moderada (< 50.000 plaquetas/mm3) se administrarán dicumarínicos manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0. Además, se deben asociar corticoides (prednisona 1 mg/Kg/día) y realizar un seguimiento estrecho del paciente. En todo paciente anticoagulado debemos mantener las plaquetas por encima de 50.000 /mm3. La antiagregación y los anticoagulantes podrían estar contraindicados o ser de difícil manejo si la trombocitopenia es de menos de 30.000 plaquetas/mm3.

Tratamiento del SAF catastrófico

Generalmente requiere el ingreso del paciente en una UCI. Se debe iniciar tratamiento con HNF endovenosa (un bolus inicial de 5,000 unidades seguida de perfusión contínua a 1,500 unidades/hora) con controles seriados de TTPa, hasta alcanzar un ratio entre 1,5 y 2,5. Si el curso clínico es satisfactorio se mantiene la heparina entre 7 y 10 días y posteriormente se inicia el tratamiento con dicumarínicos, manteniendo un INR de 3 (rango entre 2,5 y 3,5).

Desde el inicio del tratamiento se añade metilprednisolona a dosis de 1-2 mg/Kg/día por vía endovenosa. En casos graves se puede iniciar en forma de pulsos de metilprednisolona (1 gramo diario durante tres días), seguido de la dosis anterior.

En caso de empeoramiento, presencia de situaciones de riesgo vital (afectación pulmonar, cardíaca, cerebral, renal o en forma de abdomen agudo) o de anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos) se realizará plasmaféresis, utilizando plasma fresco congelado para el recambio plasmático.

Se ha de mantener entre 3 y 5 días como mínimo. Si bien no está establecida una pauta de seguimiento con este tratamiento, existen casos en que se ha mantenido durante años. Como alternativa a la plasmaféresis se han utilizado las inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos.

En caso de mala respuesta a los tratamientos anteriores se pueden emplear pulsos endovenosos de ciclofosfamida (sobre todo si existe un brote lúpico asociado), fibrinolíticos, ancrod (enzima con actividad fibrinogenolítica), defibrotida (modulador de las células endoteliales) y análogos de las prostaglandinas. En todos los casos es fundamental el tratamiento de los factores desencadenantes del cuadro: tratamiento precoz e intenso con antibióticos ante cualquier infección, amputación de cualquier órgano o miembro necrótico, anticoagulación adecuada y control correcto en períodos perioperatorios.

Resumen

La trombosis es una de las principales características del Síndrome Antifosfolípido (SAF), donde el uso de agentes anticoagulantes y/o antiplaquetarios sigue siendo el epicentro de la prevención y tratamiento de estos pacientes. Otras terapias, como los inmunomoduladores, pueden estar también presentes ya que la evidencia sugiere que las vías protrombóticas, proinflamatorias y angiogénicas están involucradas en la patogénesis de la trombosis relacionada con SAF, lo que a su vez sugiere por qué el tratamiento antitrombótico por sí solo puede no ser suficiente.

La terapia antitrombótica ha sido revolucionada en la última década por la introducción de una variedad de nuevos anticoagulantes parenterales y orales.

REFERENCIAS

1. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, Ortel TL, Rahman A, Salmon JE, Tektonidou MG, Williams DJ, Willis R, Woller SC, Andrade D. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. Lupus. 2020;29(12):1571-1593. doi: 10.1177/0961203320950461. PMID: 33100166; PMCID: PMC7658424.
2. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, et al. La epidemiología del síndrome antifosfolípido: un estudio poblacional. Artritis Reumatol.2019;71:1545-1552. doi:10.1002/art.40901
3. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. El diagnóstico y manejo clínico del síndrome antifosfolípido catastrófico: una revisión integral . J Autoinmune. 2018; 92: 1–11.
4. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Síndrome antifosfolípido . Nat Rev Dis Primer 2018; 4 : 17103.
5. Arachchillage DRJ, Mackie IJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxabán limita la activación del complemento en comparación con warfarina en pacientes con síndrome antifosfolípido y tromboembolismo venoso . J Tromb Haemost 2016; 14 : 2177–2186
6. Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, et al. Papel in vivo de las trampas extracelulares de neutrófilos en la trombosis venosa mediada por anticuerpos antifosfolípidos: papel in vivo de los NET en APS . Artritis Reumatol. 2017; 69 : 655–667.
7. Sobrino Grande C, Villalobos Sánchez L, Valero Expósito M y García Villanueva MJ Síndrome antifosfolípido. Medicine. 2017;12(27):1551-9
8. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. Informe del grupo de trabajo del 14º congreso

internacional sobre anticuerpos antifosfolípidos sobre las tendencias en el tratamiento del síndrome antifosfolípido. Autoinmune Rev. 2014; 13: 685–696.
9. Andrade D, Cervera R, Cohen H, et al. Informe del grupo de trabajo sobre anticuerpos antifosfolípidos del XV Congreso internacional sobre tendencias en el tratamiento del síndrome antifosfolípido. En: Erkan D, Lockshin M. (eds) Síndrome antifosfolípido: aspectos destacados de la investigación actual y conocimientos clínicos. Nueva York: Springer, 2017, págs. 317–338. ISBN 978-3-319-55442-6.
10. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. Recomendaciones EULAR para el manejo del síndrome antifosfolípido en adultos. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 1296-1304.
11. Heit JA, Spencer FA, White RH. La epidemiología del tromboembolismo venoso. J Trombo Trombólisis 2016; 41: 3–14.
12. Finazzi G. Prevención antitrombótica primaria en portadores de anticuerpos antifosfolípidos sin trastornos autoinmunes sistémicos. Lupus 2012; 21: 747–750.
13. Zuo Y, Barbhaiya M, Erkan D. Profilaxis de la trombosis primaria en individuos con anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos: ¿dónde nos encontramos en 2018? Curr Rheumatol Rep. 2018; 20: 66.
14. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Riesgos de hemorragia con el uso de aspirina para la prevención primaria en adultos: una revisión sistemática para el grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. Ann Intern Med. 2016; 164: 826–835.
15. Ramírez GA, Efthymiou M, Isenberg DA, Cohen H. Bajo fuego cruzado: riesgo tromboembólico en el lupus eritematoso sistémico. Reumatología (Oxford). 2019; 58: 940–952.
16. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. Recomendaciones EULAR para el manejo del síndrome antifosfolípido en adultos. Ann RheumDis. 2019; 78: 1296-1304.
17. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. y Manejo del síndrome antifosfolípido trombótico y obstétrico: una revisión sistemática de la literatura que informa las recomendaciones de EULAR para el tratamiento del síndrome antifosfolípido en adultos. Abierto RMD 2019; 5: e000924.
18. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Efectos pleiotrópicos de las estatinas sobre el sistema cardiovascular. Circ Res. 2017; 120: 229–243.
19. Erkan D, Willis R, Murthy VL, et al. “Un estudio piloto prospectivo y abierto de fluvastatina sobre biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos “. Ann RheumDis. 2014; 73: 1176-1180.
20. Sciascia S, Bertolaccini M. Evaluación del riesgo trombótico en APS: la puntuación global de APS (GAPSS). Lupus. 2014; 23: 1286-1287.
21. Radin M, Sciascia S, Erkan D, et al. “La puntuación global ajustada del síndrome antifosfolípido (aGAPSS) y el riesgo de trombosis recurrente: resultados de la cohorte APS ACTION “. Semin Artritis Reum. 2019; 49: 464–468
22. Radin M, Schreiber K, Costanzo P, et al. “La puntuación global ajustada del síndrome antifosfolípidos (aGAPSS) para la estratificación del riesgo en pacientes jóvenes con SAF con infarto agudo de miocardio “. Int J Cardiol. 2017; 240: 72–77.
23. García-Carrasco M, Jiménez-Herrera EA, Gálvez-Romero JL, et al. Los efectos antitrombóticos de la vitamina D y su posible relación con el síndrome antifosfolípido. Lupus. 2018; 27: 2181–2189.
24. Laplante P, Fuentes R, Salem D, et al. Los efectos mediados por anticuerpos antifosfolípidos en un modelo arterial de trombosis dependen del receptor tipo peaje 4. Lupus. 2016; 25: 162-176.
25. Gualtierotti R, Di Giacomo A, Raschi E, Borghi MO, Meroni PL. “Vitamina D y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: una revisión completa “. Abierto Rheumatol J. 2018; 12 : 248–260.
26. Willis R, González EB, Brasier AR. El viaje de los anticuerpos antifosfolípidos desde la activación celular hasta el síndrome antifosfolípido. Curr Rheumatol Rep. 2015; 17 : 16.
27. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 Actualización de las recomendaciones EULAR para el manejo del lupus eritematoso sistémico. Ann RheumDis. 2019; 78: 736–745.
28. Rymarz A, Niemczyk S. El tratamiento complejo que incluye rituximab en el tratamiento del síndrome antifosfolídico catastrófico con afectación renal. BMC Nefrol. 2018; 19: 132.
29. Sciascia S, Rubini E, Radin M, Cecchi I, Rossi D, Roccatello D. Desaparición de

anticuerpos anticardiolipina y anti-beta 2 glicoproteína I en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido mientras reciben belimumab . Ann Rheum Dis. 2018; 77: 1694-1695.

30. Emmi G, Bettiol A, Palterer B, et al. Belimumab reduce los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con LES independientemente del tratamiento con hidroxicloroquina. Autoinmune Rev. 2019; 18: 312–314.
31. Bakhtar O, Thajudeen B, Braunhut BL, et al. Un caso de microangiopatía trombótica asociada a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos tratado con éxito con eculizumab. Trasplante. 2014; 98: e17-e18.
32. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, et al. Eficacia de eculizumab en un paciente con síndrome antifosfolípido catastrófico dependiente de inmunoadsorción: reporte de un caso. Medicina (Baltimore). 2014; 93: e143.
33. Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, Berube C. Eculizumab induce una remisión sostenida en un paciente con síndrome antifosfolípido catastrófico primario refractario. J Clin Rheumatol. 2015; 21: 311–313.
34. Strakhan M, Hurtado-Sbordoni M, Galeas N, Bakirhan K, Alexis K, Elrafei T. Mujer de 36 años con síndrome antifosfolípido catastrófico tratada con eculizumab: reporte de un caso y revisión de la literatura. Representante de caso. Hematol. 2014; 2014: 704371.
35. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. La actividad del complemento y las mutaciones del gen regulador del complemento están asociadas con la trombosis en APS y CAPS. Sangre. 2020; 135: 239–251.
36. Pérez-Sánchez C, Aguirre MÁ, Ruiz-Limón P, et al. "Efectos del ubiquinol sobre el perfil protrombótico del síndrome antifosfolípido: un ensayo aleatorizado controlado con placebo ". Trombo Arterioscler Vasc Biol. 2017; 37: 1923-1932.
37. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, et al. Aplicaciones clínicas de la coenzima Q10. Front Biosci (Landmark Ed). 2014; 19: 619–633. doi:10.2741/4231.
38. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, et al. Liberación de trampas extracelulares de neutrófilos por neutrófilos estimulados con anticuerpos antifosfolípidos: un mecanismo de trombosis recientemente identificado en el síndrome antifosfolípido: liberación de NET por neutrófilos estimulados con APL. Artritis Reumatol. 2015; 67: 2990–3003.
39. Eby JC, Gray MC, Hewlett EL. Supresión mediada por AMP cíclico de la formación de trampas extracelulares de neutrófilos y la apoptosis por la toxina adenilato ciclasa de Bordetella pertussis. Blanke SR, ed. Infectar Immun. 2014; 82: 5256–5269
40. Shishikura K, Horiuchi T, Sakata N, et al. "La prostaglandina E 2 inhibe la formación de trampas extracelulares de neutrófilos mediante la producción de AMP cíclico: la PGE 2 inhibe la formación de NET de neutrófilos ". Br J Pharmacol. 2016; 173: 319–331.
41. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, et al. El agonismo del receptor de adenosina protege contra la NETosis y la trombosis en el síndrome antifosfolípido. Nat Comuna. 2019; 10: 1916.
42. Castellanos J, Perez T, Blanes A, Carbonell C, Sánchez R,Monzón E, et al. Síndrome Antifosfolípido. Enfermedades Reumáticas: Actualización, SVR. 2023. Capítulo 7. 111-131
43. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. Autoimmun Rev. 2014; 13(6):685-96
44. Sciascia S, López-Pedrera C, Cecchi I, Pecoraro C, Roccatello D, Cuadrado MJ. Non vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid syndrome. Rheumatology. 2016;55(10):1726-35.
45. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. Lancet Haematol. 2016;3(9): e426-36

ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

José Rolando Ayala Hernández

El abordaje del paciente con enfermedad hepática crónica y enfermedad tromboembólica, históricamente, ha sido de alta complejidad. El paciente con enfermedad hepática se ha considerado, hasta ahora, un individuo con "anticoagulación natural" asociado, frecuentemente, a niveles de INR elevados adicional a la disminución del contaje de plaquetas.

Sin embargo, Hu et al en 2018 demostró en un metaanálisis que los pacientes con hígado graso no alcohólico presentaban aumento importante del riesgo de eventos cerebrovasculares, con un mayor incremento en los episodios isquémicos cerebrales (OR 2,51, IC 95% [1.92–3.28], $p < 0.001$). A esto se agrega los resultados de Kuo et al (2017), en un estudio de cohorte observa que los pacientes con cirrosis hepática, con fibrilación auricular, presentaban un mayor riesgo de eventos isquémicos (HR 1,1, IC 95% [1 – 1,2], $p = 0,046$); sin diferencia en los eventos cerebrales hemorrágicos con el uso de antiplaquetarios o warfarina. En pequeños estudios y series de casos se ha evidenciado una aparente tasa de eventos de enfermedad tromboembólica venosa portal, de alrededor 17%, en pacientes con cirrosis hepática.

En un estudio poblacional de casos y controles, realizado por Kobberøe et al, el año 2009 evaluaron el riesgo de tromboembolia venosa en pacientes con enfermedad hepática. Evidenciaron que los pacientes con enfermedad hepática, presentaban un riesgo relativo claramente mayor de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), variando desde RR 1,74 IC 95 % [1,54 – 1,95] para cirrosis hepática hasta RR 1,87 IC 95 % [1,73 – 2,03] para enfermedad hepática no cirrótica. Los riesgos eran aún mayores para los casos de trombosis venosa profunda, en comparación con la embolia pulmonar. En el subanálisis de 67519 pacientes con tromboembolia venosa no provocada y 308614 controles, encontraron mayores riesgos relativos: 2,06 IC 95 % [1,79 – 2,38] para cirrosis hepática y 2,10 IC 95 % [1,91 – 2,31] para enfermedad hepática no cirrótica.

Esto hace pensar que los pacientes con hepatopatía, podrían presentar un aumento del riesgo de complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas. Si a esto se agrega que esta población no escapa de presentar fibrilación auricular (FA) o enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), lo convierte en un potencial problema al momento de decidir el uso de anticoagulantes.

Desde el punto de vista hemostático, es necesario recordar que los pacientes con enfermedad hepática crónica siempre se han asociado con un aumento del riesgo de hemorragia, ya que todos los factores de la coagulación (excepto el factor VIII y el factor von Willebrand) se sintetizan en el hígado; por lo tanto, los niveles de los factores se reducen en la hepatopatía. Sin embargo,

también se conoce que, a pesar de la disminución en el contaje plaquetario, la actividad de adhesión y agregación plaquetaria están elevadas secundario a altos niveles de factor von Willebrand y niveles bajos de ADAMTS13; adicional a los bajos niveles de proteína C y S, antitrombina, así como baja actividad fibrinolítica, hallazgos del estudio descriptivo de Ghumlas et al (2005).

Uno de los principales problemas para tomar decisiones ajustadas a la evidencia clínica de alta calidad, es que los principales ensayos clínicos en el uso de anticoagulantes excluyen a los pacientes con enfermedad hepática. Esto fue evidenciado por Levi et al (2008), cuando comparó la frecuencia de sangrado en pacientes que presentaban condiciones clínicas que, en los estudios experimentales previos de usuarios de warfarina, se consideraban como criterios de exclusión, pero que en la práctica diaria se incluían como pacientes con indicación de uso de anticoagulantes. Entre los individuos con criterios de exclusión se encontraban pacientes con comorbilidades severas (usuarios de alcohol, con condiciones de riesgo hemorrágico, malignidad y enfermedad hepática). Se observó que los pacientes que cumplían uno o dos criterios de exclusión, presentaban una frecuencia de hasta 25% de presentar sangrado mayor. Si bien, el grupo de enfermedad hepática no fue el que predominió en este estudio observacional, los pacientes con complicaciones hemorrágicas tenían con mayor frecuencia insuficiencia hepática que los controles (OR: 2,5 IC 95% [1,2-5,3])

Warfarina

Habitualmente, en poblaciones especiales, la warfarina ha sido la molécula de elección en los pacientes con criterios de anticoagulación, a pesar de los riesgos inherentes en esta población, aún considerando la complejidad que requiere su seguimiento terapéutico.

En las diferentes guías terapéuticas (para FA y ETEV en la población general), un nivel de INR entre 2 y 3 se considera adecuado para la prevención de los eventos tromboembólicos, incluso conociendo que aproximadamente < 49% del tiempo el paciente usuario de warfarina se mantiene en este rango terapéutico. El paciente con hepatopatía crónica, con frecuencia, puede presentar valores de INR elevados por su condición clínica, lo que hace que se desconozca el valor de INR ideal que debe manejar un paciente usuario de warfarina con enfermedad hepática, para disminuir eventos tromboembólicos.

Es por esto que se asume que el uso de la warfarina en pacientes con hepatopatía, en la práctica clínica diaria, resulta difícil porque presentaría un margen terapéutico muy estrecho. Adicionalmente, la warfarina presenta interacciones con otros fármacos, debido a su metabolismo a través del sistema del citocromo P450, y esto aumenta el riesgo de presentar INR inadecuados. A pesar que el paciente con enfermedad hepática presenta un equilibrio hemostático diferente, lo que hace que tenga un mayor riesgo tanto de sangrado como de eventos tromboembólicos; las características

farmacocinéticas y farmacodinámicas de la warfarina, hacen propender que pueda ser una elección inadecuada.

Aun no disponemos de evidencia que se desprenda de ensayos experimentales donde se evalúe la seguridad y la eficacia de la warfarina, en la reducción de los eventos tromboembólicos en pacientes con hepatopatía. La poca evidencia actual se desprende de estudios observacionales retrospectivos. Los hallazgos actuales han mostrado que existe reducción del riesgo de enfermedad tromboembólica con la warfarina, si se compara con la ausencia de tratamiento anticoagulante.

En el estudio de Kuo et al (2017), se realizó un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión de 10336 pacientes con fibrilación auricular y cirrosis hepática, con puntuación CHA2DS2-VASc ≥2, se observó que la warfarina se asoció a un menor riesgo de ictus isquémico, 24% inferior a los individuos sin ningún tratamiento antitrombótico.

Chung et al, el 2014, publica un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyó a 28 pacientes con trombosis portal, el uso de warfarina para mantener un INR de 2 a 3 se asoció a unas tasas más elevadas de recanalización de la vena porta y a una menor incidencia de recurrencia trombótica, en comparación con lo observado sin anticoagulación. Ya previamente en el 2012, Delgado et al, en una serie de casos constituido por 55 pacientes con cirrosis hepática y trombosis portal, evidenció que la instauración temprana del tratamiento con warfarina se asoció con la recanalización de la vena porta; sin embargo, la anticoagulación con warfarina se asoció a hemorragias digestivas en 5 pacientes (9%), que se le atribuyó a la presencia de varices esofágicas de alto grado.

En otras palabras, la evidencia disponible actualmente señala que el paciente con enfermedad hepática presenta un riesgo razonable de enfermedad trombótica, adicional a su conocido riesgo hemorrágico. La warfarina, como anticoagulante de amplio uso, ha mostrado la capacidad de disminuir el riesgo de eventos tromboembólicos, si se compara con la ausencia de tratamiento antitrombótico; pero bien podría elevar aún mas el riesgo de sangrado en estos pacientes.

Anticoagulantes orales directos

Los anticoagulantes orales directos se han perfilado como medicamentos de elección, en las principales patologías con riesgo tromboembólico; esto por su sencilla posología y seguimiento terapéutico, que simplifica el tratamiento antitrombótico. Sin embargo, dada su más reciente aparición en el arsenal terapéutico, hace que haya datos limitados sobre su utilidad y perfil de seguridad en poblaciones especiales, con especial atención en pacientes con enfermedad hepática.

Al igual que la warfarina, los anticoagulantes directos presentan un importante metabolismo y eliminación hepática. A excepción del Dabigatrán, todos requieren metabolismo a través del CYP450. Asi que, como hay evidencia limitada con la warfarina para pacientes con hepatopatías, que es un medicamento con un mayor uso históricamente; es claro que, con los anticoagulantes directos, sea más complejo lograr un mejor nivel de evidencia que permita tomar decisiones terapéuticas con certeza.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas en inglés), y la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA); recomiendan la publicación, por parte de la industria farmacéutica, de los datos farmacocinéticos durante el desarrollo de los fármacos, en especial cuando sean medicamentos con potencial uso en individuos con disfunción hepática, o trastornos hepáticos que pudieran afectar el metabolismo y la excreción biliar del fármaco.

En las guías y directrices de ambas agencias reguladoras, exigen clasificar a los individuos, que se incluyan en los estudios de farmacocinética, según las categorías de Child-Pugh. Aunque esta clasificación no esta desarrollada para predecir la eliminación hepática del fármaco, permite determinar el grado de disfunción hepática para que, de alguna manera, evaluar el riesgo de complicaciones en el paciente usuario del medicamento con metabolismo hepático. Así que, las recomendaciones de ajuste de dosis que se desprendan de la clasificación Child-Pugh, son extrapolaciones de estudios farmacocinéticos y no de ensayos controlados.

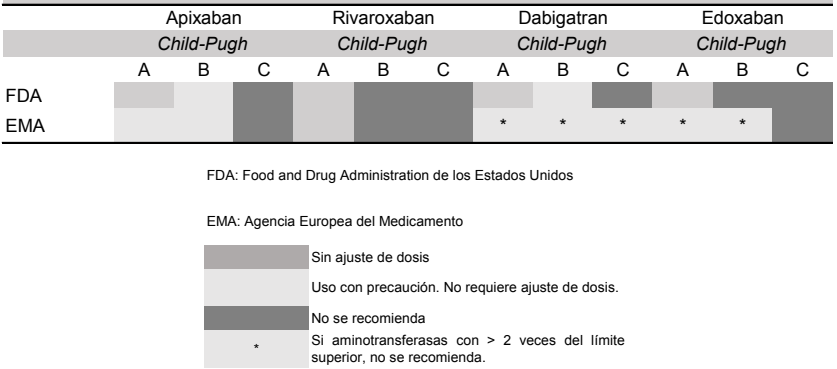
Intagliata et al (2016), a través de un pequeño ensayo observacional, de 39 pacientes con cirrosis hepática, evaluó la frecuencia de sangrado con el uso de rivaroxaban o apixaban vs el uso de warfarina o heparina de bajo peso molecular (HBPM). No encontró diferencias en las frecuencias relativas de eventos hemorrágicos, entre los dos grupos; pero no evaluó frecuencia de eventos tromboembólicos.

De igual manera Hum et al (2016), en un ensayo observacional de 27 pacientes con cirrosis hepática, evaluó la frecuencia de sangrado con el uso de rivaroxaban o apixaban vs el uso de warfarina o heparina de bajo peso molecular. No encontró diferencias en las frecuencias relativas de eventos hemorrágicos, a excepción de los sangrados mayores que fueron menos frecuentes en los usuarios de anticoagulantes orales directos. En este estudio tampoco consideró la frecuencia de eventos tromboembólicos.

Oldham et al en el 2022, incluyó a 101 pacientes con cirrosis hepática, con categorías Child-Pugh B y C, comparó tanto frecuencia de hemorragias como de eventos tromboembólicos. No encontró diferencias significativas entre el uso de anticoagulación tradicional (warfarina y HBPM), y el uso de anticoagulantes orales directos.

En pocos estudios observacionales, adicionales, se pueden evaluar resultados similares. Hasta ahora no hay evidencia sólida que suponga mejor perfil de seguridad y resultados antitrombóticos superiores, con los anticoagulantes directos, en especial porque estos ensayos se han realizado con el objetivo principal primario de evaluar frecuencia de hemorragia. Por sus características metodológicas, ninguno de los trabajos considerandos calcula tasa de riesgo ni de eventos tromboembólicos, ni de eventos hemorrágicos.

Tabla 1. Uso de anticoagulantes orales directos, según perfil farmacocinético, y las recomendaciones de las agencias reguladoras.



REFERENCIAS

1. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral anticoagulation in patients with liver disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2018;71(19):2162–75. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.023
2. Hu J, Xu Y, He Z, Zhang H, Lian X, Zhu T, et al. Increased risk of cerebrovascular accident related to non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Oncotarget [Internet]. 2018;9(2):2752–60. Available from: http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.22755
3. Kuo L, Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: Would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? J Am Heart Assoc [Internet]. 2017;6(6). Available from: http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.005307
4. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015;27(5):585–92. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/meg.0000000000000325
5. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbæk H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: A nationwide population-based case–control study. Am J Gastroenterol [Internet]. 2009;104(1):96–101. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.34
6. Al Ghumlas AK, Abdel Gader AGM, Al Faleh FZ. Haemostatic abnormalities in liver disease: could some haemostatic tests be useful as liver function tests? Blood Coagul Fibrinolysis [Internet]. 2005;16(5):329–35. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/01.mbc.0000174080.54871.6b
7. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Büller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. Blood [Internet]. 2008;111(9):4471–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-11-123711
8. Evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired

hepatic function - Scientific guideline [Internet]. Europa.eu. [cited 2024 Mar 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function-scientific-guideline

9. Center for Drug Evaluation, Research. Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [cited 2024 Mar 13]. Available from: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-hepatic-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and
10. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. Dig Dis Sci [Internet]. 2016;61(6):1721–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s10620-015-4012-2
11. Oldham M, Palkimas S, Hedrick A. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in patients with moderate to severe cirrhosis. Ann Pharmacother [Internet]. 2022;56(7):782–90. Available from: http://dx.doi.org/10.1177/10600280211047433

TRATAMIENTO EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Guillermo Borga

INTRODUCCIÓN

Según los datos del Registro Internacional de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (RIETE), para el año 2023, el 22,45% de los diagnósticos de trombosis venosa profunda (TVP), presentaban patología oncológica. Un estudio por cohortes del año 2021 muestra una incidencia 9 veces mayor de TVP en pacientes con cáncer. Así mismo, la quimioterapia, los antiangiogénicos, inhibidores de tirosina kinasa (ITK) y la inmunoterapia, han demostrado aumentar la incidencia de TVP. La TVP es la segunda causa de mortalidad en los pacientes con cáncer.

En los pacientes con cáncer, el riesgo de TVP está determinado por factores relacionados al paciente, factores asociados al cáncer y factores relacionados con el tratamiento. En cuanto a los factores relacionados al paciente se incluyen: edad avanzada, obesidad, hábito tabáquico, presencia de trombofilias, comorbilidades como las infecciones, embarazo, enfermedad renal, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar y tromboembolismo arterial. Otros factores incluyen el estatus de desempeño, inmovilización y hospitalización. Los factores asociados al cáncer incluyen: el tipo de cáncer; siendo los tumores cerebrales y el cáncer de páncreas los que lideran la estadística en eventos de TVP; otros tumores que también presentan aumento en la incidencia de TVP serían: renal, gástrico, útero, pulmón, ovario, vejiga y testículo. Por su parte, las patologías hematológicas como linfomas, leucemias agudas y mieloma múltiple también presentan un incremento en los eventos de TVP, con mayor importancia en la Leucemia Promielocítica. Finalmente, los factores asociados al tratamiento, cirugía, catéteres o dispositivos venosos centrales, y fármacos que incluyen tratamiento endocrino, antiangiogénicos, ITK, inmunoterapia y quimioterapia.

Si bien es cierto que la escala de Caprini se utiliza ampliamente en Venezuela para predecir el riesgo de TVP de forma individual e incluye el cáncer como uno de los parámetros a considerar. Existen otras herramientas de evaluación de riesgo, como la publicada por Khorana y col, la cual se utiliza en pacientes con cáncer y ha sido validada en múltiples estudios retrospectivos y prospectivos. Esta herramienta incluye parámetros clínicos y estudios de laboratorio; estableciendo categorías de riesgo bajo, intermedio y alto con riesgo de TVP de 0,8%, 1,8% y 7,1% respectivamente.

La profilaxis se discutirá en otro apartado de este libro; sin embargo, es necesario hacer un comentario sobre ella. La profilaxis para TVP en pacientes con cáncer ha demostrado ser eficaz y segura en muchos escenarios. Hasta los momentos, no hay evidencia que sustente la profilaxis para su indicación de forma rutinaria; sin embargo, existen ciertas circunstancias donde la evidencia

es contundente a favor de la misma. Los trabajos de Elie A Akl, demuestran que tanto los anticoagulantes orales, como el uso de anticoagulantes subcutáneos, no han demostrado beneficio en reducción de eventos de TVP ni en mortalidad, en aquellos pacientes con cáncer que no tienen una indicación formal de anticoagulación; asociándose además con mayor riesgo de sangrado menor y moderado.

TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL

Evaluación y tratamiento

Existen pocos datos sobre la incidencia de trombosis venosa superficial (TVS) y, habitualmente, están asociadas con hospitalización y accesos venosos periféricos. Se describen como un cordón duro y palpable que sigue el trayecto venoso, asociado a un catéter endoluminal y asociado a eritema e hiperemia; usualmente identificadas como tromboflebitis. El estudio OPTIMEV demostró que, los pacientes con una TVS aislada, tienen un riesgo similar de reincidencia de evento trombótico y mortalidad; siendo mayor este riesgo en pacientes con cáncer. Un estudio retrospectivo señala que, 10% de los pacientes con cáncer que presentan una TVS, tienen un evento de TVP a pesar de la anticoagulación en 90% de los casos (seguimiento de 3 meses); siendo factores de riesgo el sexo masculino, cáncer solido activo, antecedente de TVP y el compromiso safeno-femoral.

El diagnóstico es eminentemente clínico. Un área de eritema, dolor e hiperemia a lo largo de un trayecto venoso. El tratamiento incluye el retiro del acceso vascular, tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), compresas tibias y elevación de la extremidad afectada (según sea el caso). En estos pacientes, el uso de rivaroxabán 10 mg vía oral (VO) orden día (OD) o fondaparinux 2,5 mg vía subcutánea (VSC) OD durante 45 días, han demostrado ser efectivos en algunos estudios con un número de pacientes limitados. El estudio SURPRISE demostró que el uso de rixaroxabán es no inferior al fondaparinux para el tratamiento de TVS, en términos de incidencia de TVP sintomática, progresión o recurrencia de la TVS y mortalidad (3% vs. 2%; HR, 1.9; 95% CI, 0.6–6.4; P = 0,0025).

El tratamiento con dosis anticoagulantes solo debe ser considerado en ciertas circunstancias: si el trombo se encuentra próximo al sistema venoso profundo (3 cm) o si el trombo se encuentra cercano a la unión safeno-femoral.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Evaluación y tratamiento

Un estudio prospectivo publicado por Prandoni y col, realizado en pacientes con TVP, señaló que la incidencia acumulada de episodios reincidentes es de 17,5% a los 2 años, 24,6% a los 5 años y 30,3% a los 8 años. El estudio OPTIMEV por su parte, señala que el pronóstico de las trombosis distales es igual que el de las proximales en pacientes con cáncer. Por su parte, otro

estudio también prospectivo señaló que, la incidencia de TVP asociada a catéter endovascular fue de 3,8% a los 12 meses.

El diagnóstico inicia con la clínica, siendo edema, dolor y eritema los síntomas más frecuentes en una TVP (80%, 75% y 24% respectivamente), según el registro MASTER. La evaluación debe incluir biometría hemática, TP, TTP, fibrinógeno, función renal y hepática. El ultrasonido doppler venoso es la herramienta imagenológica más eficaz para el diagnóstico, suponiendo bajo costo y al contrario de otros estudios, no requiere contraste. Otras opciones serían la tomografía computarizada (TC) contrastada con efecto venográfico y el venograma por resonancia magnética nuclear (RMN).

Entre las opciones terapéuticas desde el punto de vista farmacológico, para el tratamiento de la TVP se incluye: heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina), fondaparinux, warfarina, rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán. La decisión del tratamiento dependerá del perfil de seguridad de los fármacos, vías de administración y costos.

Son candidatos a tratamiento anticoagulantes las TVP de las extremidades superiores e inferiores, tanto proximales como distales. En los casos de TVP proximal, en pacientes que no son candidatos para anticoagulación, tienen la opción de colocar un filtro de vena cava (FVC) removible. El trabajo de Mismetti y col evaluó la efectividad de combinar anticoagulación y filtro de vena cava versus anticoagulación como terapia única, en pacientes con embolia pulmonar (EP) grave aguda; no logró demostrar beneficio a favor del uso del FVC (3% vs. 1.5%; RR, 2.0; 95% CI, 0.51–7.89). Bajo estas consideraciones, el uso del FVC solo debe ser considerado en los casos que se contraindique la anticoagulación y debe ser retirado lo más pronto posible; pues está asociado con un incremente del riesgo de TVP. Por su parte, la trombolisis farmacológica o mecánica sólo será considerada en casos de riesgo de pérdida de una extremidad, propagación central de la trombosis a pesar de la anticoagulación y las TVP proximales severamente sintomáticas.

En cuanto a la duración de la anticoagulación, está claro que el período de tiempo mínimo es de 3 meses; resultando ser más polémico el intervalo de 6 meses frente a 12 meses. El estudio de Napolitano M. y col; no encontró beneficios en extender la anticoagulación de 6 meses a 1 año. Por su parte, Moik F. y col; demostraron una reducción significativa de la reincidencia de TVP extendiendo la terapia hasta 12 meses en pacientes con cáncer activo, sin estar vinculado con mayor riesgo de sangrado (riesgo los primeros 6 meses de 7,6%, mientras que entre los meses 6 y 12 de 2,1% en pacientes que mantienen la anticoagulación). De esta forma, la anticoagulación por 12 meses, sólo se recomienda en pacientes con patología oncológica activa; de lo contrario, 6 meses parece ser un período de tiempo razonable.

Anteriormente, se creía que las heparinas de bajo peso molecular y la warfarina eran las únicas alternativas terapéuticas efectivas en pacientes oncológicos; sin embargo, un estudio retrospectivo reciente para el tratamiento de TVP en pacientes con tumores primarios de sistema nervioso central o metástasis cerebrales, no hubo diferencias estadísticamente significativas en sangrado ni reincidencia de TVP en un período de 6 meses, al comparar heparinas de bajo peso molecular versus anticoagulantes directos orales (Ver Tabla 1).

PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR TRATAMIENTO

En los casos que se haya registrado toxicidad hematológica secundaria al tratamiento, el fármaco de elección serán las heparinas de bajo peso molecular, siendo la enoxaparina la que tiene mayor evidencia en estudios retrospectivos (Ver Tabla 2).

Tabla 1: Anticoagulantes, dosis y vías de administración.

Fármaco	Vía de Administración	IMC o Peso	Dosis	Intervalo
Enoxaparina	VSC	IMC < 40 kg/m^2	1 mg/Kg	Cada 12 horas
		IMC ≥ 40 kg/m^2	0.8 mg/Kg	Cada 12 horas
Dalteparina	VSC	-	200 Ud/Kg x 30 días luego 150 Ud/Kg	OD
Warfarina *Ver nota 1*	VO	-	5 mg VO OD 2,5 mg VO OD en caso de hepatopatía	OD
Apixabán	VO	-	10 mg c/12 h x 7 d Luego, 5 mg c/12 h	Cada 12 horas
Rivaroxabán	VO	-	15 mg c/12 h x 21 d Luego, 20 mg OD	OD
Fondaparinux	VSC	< 50 Kg	5 mg	OD
		50 – 100 kg	7,5 mg	OD
		> 100 Kg	10 mg	OD
Dabigatran *Ver nota 2*	VO	-	150 mg	Cada 12 horas

1. Warfarina; debe iniciarse en conjunto con una heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulante durante al menos 5 días hasta alcanzar el objetivo. El objetivo es un INR entre 2 – 3.
2. Dabigatrán, debe iniciarse anticoagulación con una HBPM durante 5 días y posteriormente se iniciará el dabigatrán.

HBPM heparina de bajo peso molecular, h horas, d días, mg miligramos, Kg kilogramos, m2 metro cuadrado, IMC índice de masa corporal, VSC vía subcutánea, VO vía oral, OD orden día.

Tabla 2. Dosis de Enoxaparina en pacientes según el contaje plaquetario.

Contaje Plaquetario	Ajuste de Dosis	Dosis recomendada	Dosis Alternativa
> 50.000 / µL	Sin ajuste	1 mg/Kg cada 12 horas	1,5 mg/Kg día
25.000 – 50.000 / µL	Ajuste 50%	0,5 mg/Kg cada 12 horas	-
< 25.000 / µL	Suspender temporalmente la Enoxaparina		

REFERENCIAS

1. Monreal M, Jiménez D, Bikdeli B. RIETE registry: Past, present and future. Archivos de Bronconeumologia. 2022; 58(3):205–207. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.06.010.
2. Mulder FI, Horvath-Puho E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. Blood. 2021;137:1959-1969.
3. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. Cancer 2013;119:648-655.
4. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007;5:632-634.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer. 2007;110:2339-2346.
6. Grant PJ, Greene MT, Chopra V, Bernstein SJ, Hofer TP, Flanders SA. Assessing the Caprini Score for Risk Assessment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. Am J Med. 2016;129(5):528-535. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.027. Epub 2015 Nov 6.
7. Akl EA, Kahale LA, Hakoum MB, Matar CF, Sperati F, Barba M, Yosuico VED, Terrenato I, Synnot A, Schünemann H. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;9. Art. No.: CD006652.
8. Kahale LA, Matar CF, Tsolakian IG, Hakoum MB, Barba M, Yosuico VED, Terrenato I, Sperati F, Schünemann H, Akl EA. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021; 10. Art. No.: CD006466.
9. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008; 111:4902-4907.
10. Decousus H, Quere I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern. 2010;152:218-224.
11. Galanaud JP, Blaise S, Sevestre MA, et al. Long-term outcomes of isolated superficial vein thrombosis in patients with active cancer. Thromb Res. 2018;171:179-186.
12. Hirmerova J, Seidlerova J, Subrt I, Hajsmanova Z. Prevalence of cancer in patients with superficial vein thrombosis and its clinical importance. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2022;10:26-32.
13. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. Lancet Haematol. 2017;4:e105-e113.
14. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. N Engl J Med. 2010;363:1222-1232.
15. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med.1996;125:1-7.
16. Decousus H, Bourmaud A, Fournel P, et al. Cancer-associated thrombosis in patients with implanted ports: a prospective multicenter French cohort study (ONCOCIP). Blood. 2018;132:707-716.

17. Taffoni MJ, Ravenel JG, Ackerman SJ. Prospective comparison of indirect CT venography versus venous sonography in ICU patients. AJR Am J Roentgenol. 2005;185:457-462.
18. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112:416-422.
19. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;313:1627-1635.
20. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Twenty-one-year trends in the use of inferior vena cava filters. Arch Intern Med. 2004;164:1541-1545.
21. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2017;377:2240-2252.
22. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, Mascheroni D, Bucherini E, Gallucci P, D'Alessio A, Prantera T, Spadaro P, Rotondo S, Di Micco P, Oriana V, Urbano O, Recchia F, Ghirarduzzi A, Lo Coco L, Mancuso S, Casuccio A, Rini GB, Siragusa S. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. J Clin Oncol. 2014;32(32):3607-12.
23. Moik F, Colling M, Mahé I, Jara-Palomares L, Pabinger I, Ay C. Extended anticoagulation treatment for cancer-associated thrombosis-Rates of recurrence and bleeding beyond 6 months: A systematic review. J Thromb Haemost. 2022;20(3):619-634.
24. Lee A, Oley F, Jr., Lo M, et al. Direct oral anticoagulants or lowmolecular-weight heparins for venous thromboembolism in patients with brain tumors. Thromb Res.2021;208:148-155.
25. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162:1729-1735.
26. Merli G, Spiro TE, Olsson C, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Intern Med. 2001;134:191-202.
27. Francis C, Kessler C, Goldhaber S, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. J Thromb Haemost. 2015;13:1028-1035.
28. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. Thromb Haemost. 2000;84:805-810.
29. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. N Engl J Med. 2020;382:1599- 1607.
30. Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. J Thromb Haemost. 2015;13:2187-2191.
31. Prins M, Lensing AW, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2014;1:e37-46.
32. Young A, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36:2017-2023.
33. van Doormaal F, Raskob G, Davidson B, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: subgroup analysis of the Matisse clinical trials. Thromb Haemost. 2009;101:762-769.
34. Schulman S, Goldhaber S, Kearon C, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. Thromb Haemost. 2015;114:150-157.
35. Houghton DE, Key NS, Zakai NA, et al. Analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism during severe thrombocytopenia in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort. Leuk Lymphoma. 2017;58:2573-2581.

TRATAMIENTO EN PACIENTES RECIBIENDO ANTIAGREGACIÓN

Guillermo Borga

El sistema de coagulación es muy complejo. La activación y agregación plaquetaria, así como la generación de fibrina, son indispensables en este proceso. Algunos fármacos como la aspirina, el clopidogrel, el prasugrel y el ticagrelor, son antiagregantes plaquetarios, mientras que los antagonistas de la vitamina K, las heparinas y los anticoagulantes orales directos (AOD), inhiben la generación de fibrina.

Usualmente, la anticoagulación se emplea en pacientes con diagnóstico de Trombosis Venosas Profunda (TVP) y en Fibrilación Auricular (FA); mientras que los antiagregantes se emplean en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), arteriopatía periférica o en arterioesclerosis. Cumpliendo esto con la visión clásica en la cual los anticoagulantes se emplean en patologías del componente venoso y los antiagregantes para el componente arterial.

Este capítulo busca evaluar en qué condiciones, un paciente tiene indicación formal de cumplir antiagregación y anticoagulación. Indicaciones podrían ser: paciente con arteriosclerosis de alto riesgo, paciente con EAC y FA, síndrome antifosfolipídico y pacientes en tratamiento anticoagulante por una TVP que presenten un síndrome coronario agudo.

Pacientes con indicación de anticoagulación que ameritan tratamiento antiagregante

Pacientes con un síndrome coronario agudo; ya sea un IAMCEST, un IAMSEST o una angina inestable, tiene la antiagregación simple y doble como la piedra angular del tratamiento. Actualmente, la doble antiagregación plaquetaria, basado en el estudio CURE es el estándar de tratamiento. Los pacientes que presentan un evento agudo y que serán sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) pueden incluso requerir doble antiagregación plaquetaria + anticoagulación en los primeros 7 días posterior al procedimiento; pudiendo extenderse hasta 30 días en los pacientes con alto riesgo de isquemia.

En pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) + FA, requieren combinar terapias de antiagregación y anticoagulación. La incidencia de EAC y FA ha aumentado en los últimos años, como es señalado por Morita y col; registrándose un aumento de 8,6 a 14% entre los años 2006 y 2014 respectivamente. En estos pacientes, la FA se asocia de manera independiente con mortalidad intrahospitalaria, accidente isquémico transitorio (AIT), evento cerebrovascular isquémico (ECVI) y sangrado. Por esta razón surge la necesidad de combinar terapias antiagregantes y anticoagulantes. El estudio WOEST compara warfarina + aspirina vs warfarina + aspirina + clopidogrel; la tasa de eventos de sangrado fue menor en la doble terapia que en la triple

terapia, sin registrarse menor efectividad, la cual estuvo determinada por mortalidad, ECVI, IAM, trombosis de stent o del vaso revascularizado.

En vista de los resultados positivos, la siguiente iniciativa buscó sustituir el uso de la warfarina con los Anticoagulantes Orales Directos (AOD). Actualmente existen datos que le otorgan ventajas suficientes a medicamentos como rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán sobre la warfarina, disminuyendo incidencia de ECVI, sangrado mayor, sangrado gastrointestinal y mortalidad. Se acepta como terapia estándar el uso de clopidogrel + AOD; quedando la warfarina para aquellos pacientes que tienen una patología valvular. La terapia anticoagulante no debe prolongarse durante un tiempo superior a 1 año; salvo en pacientes con FA, en los cuáles la terapia se mantiene de forma indefinida.

Para la enfermedad arterial periférica, la evidencia es menos contundente, pues no contamos con ensayos clínicos aleatorizados fase III para ello. En vista de esto, los expertos sugieren guiarse por las pautas empleadas en enfermedad arterial coronaria, haciendo la salvedad que la duración debe ser la menor posible. Sólo se considerará triple terapia (doble antiagregación + anticoagulación) en los casos de stent infrapoplíteos o lesiones vasculares complejas con alto riesgo de trombosis.

Pacientes con arterioesclerosis de alto riesgo

Los pacientes con arteriosclerosis coronaria o periférica tienen mayor riesgo de padecer eventos adversos cardiovasculares (MACE = IAM, ECVI, muerte cardiovascular) y vasculares de las extremidades (MALE = isquemia aguda del miembro y amputación mayor). Los estudios CHARISMA y PEGASUS, ambos demostraron que la doble antiagregación plaquetaria trae beneficios en términos de disminución de eventos MACE y MALE respectivamente.

Los beneficios con la anticoagulación no son tan contundentes. El estudio WAVE que combinó aspirina con warfarina, no logró disminuir la incidencia de eventos vasculares y se asoció con aumento de los episodios de sangrado. El primer estudio positivo fue el ATLAS AC TIMI 51 Trial, en el cual se incluyeron más de 15.000 pacientes después de haber presentado un síndrome coronario agudo (SCA), en el cual se combinó aspirina 100 mg + placebo, o rivaroxabán 2,5 mg VO BID o rivaroxabán 5 mg VO BID; rivaroxabán logró disminuir los MACE en 16% y la trombosis de stent 31%. Ciertamente hubo mayor incidencia de sangrado en los pacientes con rivaroxabán, sin aumento de la incidencia de muerte por sangrado.

Siguiendo los resultados del estudio ATLAS, se creó el estudio COMPASS. En este estudio se incluyeron pacientes con arteriosclerosis de alto riesgo, definido por: enfermedad arterial coronaria, estenosis carotídea y enfermedad arterial periférica. En esta oportunidad, se empleó rivaroxabán 2,5 mg VO BID y aspirina. Se obtuvo una reducción de la incidencia de eventos MACE y MALE con diferencia estadísticamente significativa. Si bien es cierto, hubo mayor

incidencia de episodios de sangrado, no hubo incremento en la mortalidad por sangrado y definitivamente, los beneficios fueron tan contundentes que, sobrepasan el impacto de los efectos adversos.

Falla cardíaca

En general, no existe un consenso para el uso de antiagregación y anticoagulación en pacientes con falla cardíaca (FC). Un consenso de expertos, basado en estudios recientes como el COMPASS, sugieren que el uso de rivaroxabán 2,5 mg VO cada 12 horas + aspirina 100 mg VO OD, puede disminuir la incidencia de mortalidad cardíaca y ECVI, en pacientes con falla cardiaca con NYHA I/II y FE > 30%. Así mismo, el estudio COMMANDER-HF, que utilizó una población de pacientes con FC, empleando rivaroxabán dosis baja y aspirina no logró alcanzar significancia estadística, con unos resultados bastante neutros. Por su parte, el COMPASS incluía un 20% de pacientes con falla cardíaca, los cuales obtuvieron beneficios como fue señalado previamente (se excluyeron NYHA III/IV y FE < 40%).

Ictus

En pacientes con fibrilación auricular que presentan un ECVI (Ictus), hasta la fecha, no hay evidencia que sustente el uso de doble terapia que incluya antiagregación y anticoagulación. La terapia que ha demostrado más beneficios hasta la fecha es la anticoagulación con AOD, siendo superiores a la warfarina, en términos de reducción de nuevos eventos tromboembólicos, menor mortalidad por cualquier causas y menor incidencia de hemorragia intracraneana.

Elementos a considerar

En todos los pacientes con terapia antiagregante + terapia anticoagulante, se deben considerar ciertos elementos a la hora de iniciar el tratamiento:

- Deben incorporar un inhibidor de la bomba protones a dosis habitual, pues esto disminuye la incidencia de sangrados gastrointestinales. El omeprazol es ideal, pues no tiene interacción con el citocromo p450 2C19; considerando que el clopidogrel en estos casos, puede presentar disminución de su eficacia. Prasugrel y ticagrelor parecen no verse afectado por los inhibidores de bomba de protones.
- Suspender el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), pues estos pueden favorecer la aparición de sangrado gastrointestinal.
- Siempre debe considerarse el riesgo de sangrado antes de iniciar terapia dual, para lo cual las escalas de riesgo de sangrado como HAS-BLED, han demostrado predecir con una precisión moderada la incidencia de sangrado.
- Cuando se emplea terapia dual, el antiagregante de elección es el clopidogrel; y en caso de indicarse aspirina, la dosis debe ser ≤ 100 mg.

- En caso de requerirse triple terapia en pacientes de alto riesgo + ICP, nunca debe exceder los 30 días de duración, pues el riesgo de sangrado es muy alto.
- El uso de AOD se prefiere por encima de la warfarina. La warfarina solo tiene indicación en pacientes con valvulopatías.

En resumen

Actualmente la indicación de terapia antiagregante + anticoagulante comprende:

- Paciente con una FA previa que se encuentra anticoagulado y amerita una ICP.
- Paciente con EAC que recibe tratamiento antiagregante, que amerita anticoagulación por una FA de novo.
- Pacientes anticoagulados por una TVP, que ameritan una ICP.
- Paciente con EAC que recibe antiagregación y presenta una TVP.

REFERENCIAS

1. Espinola-Klein C. When and How to Combine Antiplatelet and Anticoagulant Drugs? Hamostaseologie 2022;42:73–79.
2. Hink U, Voigtländer T. Necessity of Antiaggregation and Anticoagulation and Its Prognostic Impact: A Cardiologist's View. Visc Med 2020;36:264–273.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001 Aug; 345(7): 494–502.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42(14):1289–1367.
5. Morita Y, Hamaguchi T, Yamaji Y, Hayashi H, Nakane E, Haruna Y, et al. Temporal trends in prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Clin Cardiol. 2020 Jan; 43(1): 33–42.
6.. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al.; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2013 Mar; 381(9872): 1107–15.
7. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016 Dec; 375(25): 2423–34.
8. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GY, El lis SG, Kimura T, et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual anti thrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017 Oct; 377(16): 1513–24.
9. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019 Apr; 380(16): 1509–24.
10. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet. 2019 Oct; 394(10206): 1335–43.
11. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the Euro pean Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS).

Eur Heart J 2018;39(09):763–816.
12. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;391 (10117):219–229.
13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41(03):407–477
14. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354(16):1706–1717.
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015; 372(19):1791–1800.
16. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al; Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med 2007;357 (03):217–227.
17. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366(01):9–19.
18. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377(14):1319–1330.
19. Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, Byra WM, Cleland JG, Deng H, et al. Association of Rivaroxaban With Thromboembolic Events in Patients With Heart Failure, Coro nary Disease, and Sinus Rhythm: A Post Hoc Analysis of the COMMANDER HF Trial. JAMA Cardiol. 2019 Jun; 4(6): 515–23.
20. Shi M, Liu L, Wafa H, Curcin V, Wang Y. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Previous Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2024;58(1):1-14.
21. Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL, et al. Eficacy and safety of proton-pump inhibitors in high-risk cardiovascular subsets of the COGENT trial. Am J Med. 2016;129:1002–5.
22. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J. 2013;34:1708–13.
23. Kumbhani, D, Cannon, C, Beavers, C. et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb, 77 (5) 629–658.
24. Smith JG, Wieloch M, Koul S, et al. Triple antithrombotic therapy following an acute coronary syndrome: prevalence, outcomes and prognostic utility of the HAS-BLED score. EuroIntervention 2012;359:672-8. doi:10.4244/EIJV8I6A105 pmid:23086784.

SEGUIMIENTO AMBULATORIO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO POR ETEV

Maritza Duran
David Morán

Una vez cumplida la fase inicial de tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, que habitualmente dura unos diez días, pasamos al tratamiento a largo plazo con una duración de 3 a 6 meses, y en algunos pacientes esta puede ser indefinida, dependiendo del tipo de factor de riesgo que causó el evento, si se trata de un primer evento o de uno recurrente, la presencia o no de cáncer y el riesgo de sangrado. El balance del riesgo de trombosis vs el riesgo de sangrado va a ser crucial en la selección de la duración del tratamiento, la cual en general debería durar al menos 3 meses, sin embargo, en los pacientes con un primer episodio de TEV no provocada y en aquellos con un segundo episodio, el riesgo de recurrencia después del primer año, es de un 5% y 7,5% respectivamente, lo que justificaría continuar con la anticoagulación. El seguimiento de estos pacientes se hará por consulta externa y en las próximas líneas revisaremos los aspectos que debemos revisar en cada visita.

Cada paciente debe portar consigo una carta de anticoagulación que señala la indicación, el tipo de anticoagulante, dosis, medicación concomitante y teléfonos de contacto.

En cada consulta debemos revisar:

- Adherencia al tratamiento
- Aspectos particulares de acuerdo con el tipo de anticoagulante que recibe.
- Evaluación del riesgo de trombosis
- Evaluación del riesgo de sangrado
- Otros efectos secundarios
- Establecer la frecuencia del seguimiento y de toma de muestras sanguíneas.
- La revisión de las interacciones medicamentosas
- La individualización del escenario clínico y de las comorbilidades.
- Evaluar y minimizar los factores de riesgo para sangrado

Adherencia

En cada visita debe revisarse la adherencia y educar al paciente en la importancia de la misma. Se pueden ofrecer herramientas como recordatorios, monitoreo remoto, organizadores de medicamentos (pastilleros), comprometer a los miembros del grupo familiar, establecer un seguimiento pre especificado, evaluar la función cognitiva.

Recomendaciones en caso de pérdida de dosis: puede tomarse hasta que haya transcurrido la mitad del intervalo de dosificación. Si es dos veces al día hasta 6 horas después y hasta 12 horas si es una vez al día.

Tratamiento de acuerdo con el tipo de anticoagulante

Entre las alternativas para el tratamiento a largo plazo de la ETEV contamos con los inhibidores del factor Xa, los inhibidores de la trombina, los antagonistas de la vitamina K (AVK), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y el fondaparinux. En los capítulos anteriores hemos disertado sobre la selección del fármaco para el tratamiento de ETEV en diferentes escenarios. En la población general, no embarazada, sin insuficiencia renal grave o cáncer activo, se prefieren los inhibidores del factor Xa (rivaroxaban, apixaban o edoxaban) o los inhibidores de trombina (dabigatran) a la warfarina o las HBPM. En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con TFG < 30 mL/min y aquellos con síndrome antifosfolípidos, la balanza se inclina al uso de los antagonistas de Vitamina K. Para las embarazadas, HBPM. Entre los factores que influyen en la escogencia del anticoagulante figuran: la experiencia clínica, disponibilidad, riesgo de sangrado, la presencia de comorbilidades, las preferencias del pacientes, los costos y la conveniencia.

Anticoagulantes orales directos (ACODs)

Actualmente los anticoagulantes orales blanco especifico se han posicionado como fármacos de primera línea para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, todo esto debido a que en comparación con antagonistas de vitamina K, han mostrado ser igual o más eficaces, con las ventajas de no requerir monitoreo directo y continuo, tener menores interacciones con la comida o medicamentos, alcanzar más rápido su efecto terapéutico, con un riesgo de sangrado menor o equiparable y lo mas importante, con una dosis fija pre-establecida (dependiendo de la indicación, la función renal y hepática) lo que permite un control menos estricto. Es pertinente señalar que existen diferencias farmacocinéticas, de costo y de disponibilidad entre los ACODs que debemos considerar al momento de hacer la indicación y seguimiento.Estos fármacos no requieren de monitoreo con pruebas de coagulación de rutina ya que cuentan con una vida media, biodisponibilidad y metabolismo constante a una dosis fija, de igual forma no existe un “rango terapéutico” pre-establecido, sin embargo todo paciente que inicia alguno de estos fármacos (Rivaroxaban, Edoxaban, apixaban y/o dabigatran) debe realizarse, previo al inicio del tratamiento, exámenes como Hematología Completa, Tiempo de Protombina (TP), Tiempo Parcial Tromboplastina (TPT), Urea, Creatinina y pruebas de funcionalismo hepático, con el fin de tener un conocimiento de las condiciones basales del paciente y realizar ajustes futuros de ser necesario.

Existen escenarios clínicos particulares donde pudiera ser necesario la realización de pruebas de coagulación como lo es, en caso de episodios de sangrado (o sospecha de sobredosis), necesidad de cirugía urgente y/o preocupación respecto a la absorción del fármaco. El tiempo de coagulación de ecarina se considera la prueba ideal para la monitorización del dabigatran, sin embargo, es de disponibilidad limitada en los centros hospitalarios, siendo otros test a utilizar en orden de sensibilidad, con demostrada alteración en

dependencia de las concentraciones plasmáticas del fármaco, el tiempo de trombina diluido, el TPT y el tiempo de coagulación activado respectivamente. En el caso de los inhibidores del factor Xa la mejor manera de realizar la evaluación es midiendo la actividad antifactor Xa usando una prueba específicamente calibrada para rivaroxaban, si una prueba antifactor Xa calibrado a rivaroxaban no está disponible, puede ser posible (aunque no ideal) utilizar una prueba antifactor Xa calibrado a otro anticoagulante, como heparina de bajo peso molecular (HBPM). Otros test como el PT y el TPT no son muy fiables.

En pacientes recibiendo anticoagulantes orales sin comorbilidades, la primera consulta debería ser al tercer mes posterior al inicio de la terapia, posteriormente los siguientes controles deberían ser en intervalos de 6-12 meses, en dependencia del riesgo de sangrado, el aclaramiento de creatinina y el grado de enfermedad hepática.

De igual forma, la evidencia demuestra que en aquellos pacientes en los cuales se decide mantener anticoagulación extendida, se puede usar dosis reducidas de rivaroxabán (10 mg VO OD) o apixaban (2,5 mg VO BID), habiendo demostrado menor riesgo de sangrado con similar riesgo de trombosis en comparación con la dosis completa y con mucho mayor beneficio respecto a la profilaxis extendida con aspirina. Al respecto las guías recomiendan re-evaluar la necesidad de persistir con la anticoagulación anualmente evaluando siempre el riesgo de trombosis y sangrado en cada paciente.

Antagonistas de vitamina K

A pesar de que en la actualidad se usan cada vez menos, persisten ciertos escenarios donde se pudiera considerar el uso de antagonistas de la vitamina K, como en el caso de pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) o aquellos con TFG menor de 30 mL/min. En el hígado, estos antagonistas inhiben la conversión de vitamina K oxidada a reducida, que a su vez es necesaria para la carboxilación de residuos de glutamato a Y-carboxiglutamatos paso indispensable para la activación de los factores II, VII, IX y X. Sin embargo, dichos antagonistas también disminuyen los niveles de anticoagulantes dependientes de la vitamina K como lo son la proteína de C y S con incluso vida media menor que los factores procoagulantes; por lo tanto, la inhibición de la carboxilación puede resultar en un aumento paradójico del riesgo de trombosis cuando se indica su uso. Es por este motivo que se inicia en conjunto con Heparina no Fraccionada (HNF) o HBPM con el fin de evitar este estado protrombótico inicial hasta obtener el INR deseado, respecto a la monitorización de los pacientes que reciben tratamiento con antagonistas de vitamina K deben tener un INR basal con posterior control a las 48-72 horas después del inicio del fármaco, posteriormente se debe realizar cada 72 horas hasta obtener un INR en rango terapéutico y luego realizarlo semanal, cada dos semanas y finalmente mensual, de igual forma la ACCP y la CHEST abogan por controles cada 12 semanas posteriores a tener un INR estable, definido como al menos

3 meses seguidos en rango deseado.

En el caso de que el rango de INR se torne subterapéutico o supraterapéutico la frecuencia de monitorización debería incrementarse hasta estabilizar nuevamente el INR; si el valor está en rango subterapéutico es importante investigar la posibilidad de interacciones alimentarias (tomando en consideración que una dieta constante es más importante que una dieta limitante) o medicamentosas; se debe interrogar acerca de la adherencia y hora de toma del fármaco, recomendándose esta a la misma hora. En caso de encontrarse fuera de rango terapéutico, la recomendación es variar la dosis semanal en un 5-20%. Para pacientes en rango supraterapéutico los pasos a seguir variarán dependiendo del INR. Ver tabla 1

Corrección de INR supraterapéuticos en pacientes sin sangrado significativo

INR	Conducta	Dosis de vitamina K
Mayor que el objetivo, pero < 4.5	Opción 1: Disminuir o mantener la dosis, aumentar la frecuencia de la monitorización y reanudar a dosis más bajas una vez que el INR esté dentro del rango terapéutico Opción 2: Continuar con la dosis actual si el INR está mínimamente elevado (0,5 o menos por encima del rango terapéutico en un paciente previamente estable)	No aplica
4.5-10	Suspender una o dos dosis siguientes, aumentar la frecuencia de la monitorización y reanudar con dosis más bajas una vez que el INR esté dentro del rango terapéutico. Sin vitamina K	No aplica
>10	Suspender administración del antagonista de la vitamina K y administrar vitamina K, aumentar la frecuencia de monitoreo, repetir la vitamina K según sea necesario y reanudar el antagonista de la vitamina K en una dosis adecuada cuando el INR esté dentro del rango terapéutico	2,5 a 5 mg vía oral en una dosis

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Las heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, tinzaparina, entre otras) son derivados de heparina no fraccionada con afinidad aumentada hacia el factor Xa en relación con la trombina, las HBPM subcutáneas tienen la ventaja respecto a la heparina no fraccionada en que tienen un tiempo de absorción, vida media y grado de anticoagulación constante por lo que no requieren monitorización continua a diferencia de la heparina no fraccionada o la warfarina, sin embargo en ciertas condiciones como enfermedad renal crónica u obesidad, pudiera ameritarse un control mediante la medición de niveles anti factor Xa, siendo el rango terapéutico 0.5-1 UI/ml, 4-6 horas posterior a la administración de la última dosis de enoxaparina, de igual forma a pesar de que la misma no necesita monitorización continua todo paciente debe contar con hematología completa, creatinina sérica y pruebas de coagulación

(TP/TPT) previo al inicio de la terapia. Con controles de los mismos en cada consulta las cuales deben ser pautadas en un rango de cada 6 meses-1 año. Para los pacientes con riesgo moderado o alto de desarrollar trombocitopenia inducida por heparina (HIT) se recomienda control de plaquetas cada 48-72 horas desde el día 0 hasta el día 14 desde el inicio de la terapia.

A pesar de que usualmente no es el tratamiento de elección en el ámbito ambulatorio (excepto en algunos casos, como en las pacientes embarazadas) algunas guías sugieren rotar a HBPM en caso de presentar algún episodio de recurrencia de trombosis a pesar de encontrarse recibiendo algún anticoagulante oral, siempre y cuando se descarte la presencia de alguna posible interacción medicamentos y se asegure la correcta adherencia al fármaco. En pacientes en quien se decide anticoagulación a largo plazo con HBPM se recomienda realización de densitometría ósea periódica (anual) debido al riesgo de osteoporosis asociado al uso crónico de heparina/HBPM.

Acido Acetil Salicílico (aspirina)

El ácido acetil salicílico (aspirina) es un antiagregante plaquetario que, si bien no forma parte del pilar de tratamiento inicial en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, ciertos pacientes pudieran tener alguna otra indicación para su uso en conjunto con la terapia anticoagulante (pacientes con arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica crónica, ictus de etiología aterotrombótica previos). Se ha demostrado el beneficio en el uso de aspirina en comparación con el uso de placebo en lo que respecta a la prevención secundaria para el desarrollo de trombosis venosa profunda como alternativa para la anticoagulación extendida, sin embargo la tasa de recurrencia es mayor y el riesgo de sangrado similar respecto a los anticoagulantes orales directos, por lo que actualmente se reserva solo para aquellos pacientes que deciden abandonar o tienen alguna contraindicación para el uso de anticoagulantes. En caso de indicarse no requiere de monitorización en específico y al igual que con los otros fármacos se debe evaluar la necesidad de su uso en cada consulta de acuerdo con el balance riesgo/beneficio de cada paciente.

Evaluación del riesgo de trombosis

Es uno de los factores más importantes a evaluar en cada consulta, existen condiciones clínicas diferentes que pudieran jugar un papel importante al poner en la balanza la relación riesgo/beneficio que implica extender o no la anticoagulación.

En primer lugar, evaluamos el riesgo de recurrencia tras un primer episodio de TVP, caracterizando los factores de riesgo en transitorios o persistentes, mayores o menores y la presencia o no de malignidad. La tasa de recurrencia es baja en pacientes con TVP provocadas, 0,7% por paciente año en pacientes con un factor de riesgo quirúrgico y particularmente alta en aquellos pacientes con TVP no provocada, donde puede alcanzar incluso una incidencia acumulada de 16% en los primeros dos años. Sin embargo, existe

una disminución sustancial de la tasa de eventos/años en todos los grupos con el pasar del tiempo, siendo mayor en los primeros dos años, posteriormente el riesgo de sangrado mayor podría equiparar el riesgo de trombosis. No existe un lapso definido para mantener la terapia anticoagulante, la decisión se debe tomar en la consulta, tras la estratificación de riesgo individual.

- Riesgo bajo: menor de 3% anual (menor a 14% en 5 años).
- Riesgo moderado: 3-8% anual (14-30% en 5 años).
- Riesgo alto: más de 8% anual (mayor a 30% en 5 años)

Sin embargo, a pesar de que las guías no establecen escalas correctamente validadas para estratificar a los pacientes según su riesgo, en términos generales si concuerdan en que pacientes con factores de riesgo persistentes (como cáncer activo y SAF), TVP no provocadas, terapia de sustitución hormonal, enfermedad autoinmune activa y/o episodios previos de recurrencias de TVP deber ser considerados como de alto riesgo al momento de la evaluación.

Riesgo de sangrado

Todo paciente en quien se decide la anticoagulación indefinida debe ser evaluado periódicamente en relación al riesgo de sangrado mayor, definido como aquellos episodios de sangrado asociado a disminución de hemoglobina de al menos 2 gr/dl, sangrado que requiera transfusión de concentrado globular, sangrado en algún órgano critico y/o sangrado que contribuya a la muerte. Existen factores de riesgo dependientes del fármaco y factores dependientes del paciente. Según un meta análisis el riesgo de sangrado mayor en pacientes recibiendo AOD suele ser menor (1,12 eventos/año vs 1,73 eventos/años) que en pacientes recibiendo warfarina, de igual forma los eventos hemorrágicos se asocian con factores de riesgo como: edad (mayor de 65 años), uso concomitante de antiagregante plaquetarios, historia de hemorragia previa y depuración de creatinina menor a 50 ml/min.

Existen múltiples escalas para predecir el riesgo de sangrado, validadas en paciente con enfermedad tromboembólica venosa, siendo las más utilizadas el VTE-BLEED (Venous Thromboembolic Disease & Bleeding score), HAS-BLED (Hypertension/Abnormal liver or renal function/Stroke/ Bleeding/Labile INR/Elderly/Drugs or Alcohol score), la escala de riesgo del ACCP (American College of Chest Physicians) y RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembolica score) no existen estudios que confirmen la superioridad de alguna por encima de otra.

El VTE-BLEED es una escala de riesgo obtenido de un análisis post-hoc del estudio RECOVER en pacientes recibiendo anticoagulación con warfarina o dabigatran. Incluye 6 variables: cáncer activo (2 puntos), pacientes varones con hipertensión arterial no controlada al inicio (1 punto), anemia (1,5 puntos), historial de hemorragias (1,5 puntos), edad de 60 años (1,5 puntos) y disfunción renal (1,5 puntos). Se definió el punto de corte entre alto y bajo riesgo en 2 puntos obteniendo que 74% de la población se encontraba en bajo riesgo y un

26% de la población en alto riesgo con las siguientes tasas de incidencia de sangrado:

- Bajo riesgo (< 2 puntos) - Tasa de Sangrado 2.8% anual
- Alto riesgo (≥2puntos) - tasa de sangrado 12,6% anual

El modelo propuesto por la ACCP (Ver tabla 2) para el riesgo de sangrado contiene una lista completa de 17 factores de riesgo. El riesgo de hemorragia es proporcional al número de factores de riesgo presentes, clasificándose en:

- Bajo riesgo (sin factores de riesgo presentes) 1,6% durante los primeros tres meses; 0.8%/año a partir de entonces
- Riesgo intermedio (un factor de riesgo presente) de un 3,2% durante los tres primeros meses; 1.6%/año a partir de entonces
- Alto riesgo (dos o más factores de riesgo) 12,8% durante los primeros tres meses; 6,5%/año a partir de entonces.

El registro RIETE ha propuesto una puntuación para evaluar el riesgo de

Factores de riesgo de hemorragia con tratamiento anticoagulante y riesgo estimado de hemorragia grave en las categorías de riesgo bajo, moderado y alto

Factores de riesgo			
Edad >65			
Edad>75			
Sangrado previo			
Cáncer			
Cáncer metastásico			
Falla Renal			
Falla Hepática			
Trombocitopenia			
Ictus previo			
Diabetes			
Anemia			
Terapia antiplaquetaria			
Mal control de anticoagulante			
Comorbilidad y disminución de la capacidad funcional			
Cirugía reciente			
Caídas frecuentes			
Historial de alcoholismo			
Riesgo absoluto estimado de hemorragia grave, %			
Categorización del riesgo de hemorragia	Riesgo bajo (0 factores de riesgo)	Riesgo moderado (1 factor de riesgo)	Alto riesgo (≥ 2 factores de riesgo)
Anticoagulación de 0-3 meses			
Riesgo basal (%)	0.6	1.2	4.8
Riesgo aumentado (%)	1.0	2.0	8.0
Riesgo total (%)	1.6	3.2	12.8
Anticoagulacion despues de 3 meses			
Riesgo basal (%/a)	0.3	0.6	≥2.5
Riesgo aumentado (%/a)	0.5	1.0	≥4.0
Riesgo total (%/a)	0.8	1.6	≥6.5

sangrado durante los primeros tres meses de terapia anticoagulante. Esta puntuación se compone de seis variables, incluyendo sangrado reciente (2 puntos), niveles de creatinina anormales (1,5 puntos), anemia (1,5 puntos), edad de 75 años (1 punto), embolia pulmonar (1 punto) y cáncer (1 punto):

- Riesgo bajo (0 puntos) Tasa de Sangrado 0.3% durante los primeros tres meses
- Riesgo intermedio (1-4 puntos) Tasa de Sangrado 2.6% durante los primeros tres meses
- Riesgo Alto (4 puntos) Tasa de Sangrado 7.3% durante los primeros tres meses

El HAS-BLED (Ver tabla 3) es una escala de riesgo, inicialmente creada para pacientes con FA sin embargo ha sido validada como escala de riesgo para pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, tiene la ventaja que es la mas conocida en nuestro medio sin embargo con la desventaja que inicialmente fue creada para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes que se encontraban recibiendo antagonistas de la vitamina K, evaluando dentro de sus parámetro el INR lábil, prueba sin valor alguno en lo que respecta a la monitorización de los AOD, de igual forma esta escala fue creada para evaluar el riesgo de sangrado en 6 meses sin estudios que avalen su utilidad en periodos más prolongados.

VTE-PREDICT RISK SCORE

Letra	Factor de riesgo	Puntuación
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática anormales (1 punto cada una)	1-2
S	Ictus (Stroke)	1
B	Sangrado (Bleeding)	1
L	INR Lábil	1
E	Edad >65	1
D	Drogas o alcohol (1 punto cada una)	1-2

Como se ha mencionado previamente la decisión de mantener u omitir la anticoagulación extendida es basada en la evaluación de la relación riesgo/beneficio, tomando en consideración el riesgo de sangrado con respecto al riesgo de recurrencia de eventos trombóticos, motivo por el cual se creó un modelo predictivo llamado VTE-PREDICT (basado en una población de 15.141 pacientes), validado externamente (en la población de Danish VTE cohort, EINSTEIN-CHOICE, GARFIELD-VTE, MEGA, and Tromsø studies, n= 59.257 pacientes) para evaluar en conjunto el riesgo acumulado en 5 años de hemorragia asi como de recurrencia de eventos tromboticos en aquellos pacientes sin cáncer que se encuentran ya recibiendo terapia anticoagulante extendida, evaluando 14 características de cada individuo como lo son la edad, sexo, uso de antiagregantes plaquetarios, uso de AINES, embolia pulmonar,

terapia estrogénica, asociación con algún trauma, cirugía o inmovilización, historial de TVP, historial de hemorragia, historial de ictus, historial de cáncer, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica y valores de hemoglobina.

De igual forma se comparó el VTE-PREDICT con otras escalas para trombosis y hemorragia obteniendo rendimiento similar o superior en comparación con las mismas. Con la ventaja que individualiza los riesgos en dependencia de los datos aportados tomando una importante variable en consideración como lo es el fármaco y dosis que el paciente se encuentre recibiendo en dicho momento. Dicha calculadora se encuentra disponible de acceso libre a nivel mundial en https://vtepredict.com y promete ser una gran herramienta a utilizar en los próximos años.

Lo importante en el uso de estas escalas es la detección y corrección de los factores mencionados anteriormente.

Revisión de interacciones medicamentosas

En cada visita se debe revisar minuciosamente la presencia de comorbilidades y por ende los medicamentos que pueda estar recibiendo. La polifarmacia (el recibir mas de 5 medicamentos) es muy frecuente en estos pacientes, lo que aumenta la posibilidad de interacciones, que si bien son mayores en los pacientes que reciben AVK, los AOD no escapan de las mismas y estas pueden aumentar o disminuir el efecto anticoagulante. Se recomienda chequear las interacciones en diferentes página web disponibles para ello.

Stockleys Drug Interactions
(https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-drug-interactions/
UpToDate (https://www.uptodate.com/home/drugs-drug-interaction),
Phil database (https://phil.apb.be/nl-BE/product/2756153)

En lo que respecta a los alimentos, para los AVK el objetivo es que el paciente tenga un consumo estable de alimentos con vitamina K y en el caso de rivaroxaban el mismo debe ser administrado con comidas para mejorar su biodispobibilidad. Aquellos pacientes portadores de sondas de alimentación, pueden recibir AOD anti Xa triturados, no se recomienda abrir las cápsulas de Dabigatran.

Comorbilidades

Nefropatias y hepatopatías

La aproximación a estos pacientes ya ha sido revisada en capítulos anteriores por lo que el enfoque de este apartado será dirigido al seguimiento y control de los mismos. En pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K como warfarina, las metas deben ir dirigidas a mantener un INR en rango terapéutico y el control y seguimiento se debe realizar como lo

explicado previamente (con consultas cada 12 semanas posterior a obtener un INR estable durante al menos 3 meses seguidos).En el caso de los AOD se recomienda monitorización de manera regular en aras de optimizar medicación y evitar efectos adversos, los controles se deben realizar dependiendo de la depuración de creatinina (CrCl) con la siguiente frecuencia:

- CrCl mayor a 60 ml/min/1,73m2: cada 6 meses
- CrCl entre 30-60 ml/min/1,73m2: cada 3 meses
- CrCl menor a 30 ml/min/1,73m2: cada 1-2 meses

En los pacientes con falla hepática la frecuencia de monitorización y ajustes se realizarán con base al fármaco a recibir y según la escala de Child-Pugh, en pacientes recibiendo warfarina a pesar de que las guías y la etiqueta del manufacturador no establecen ninguna contra-indicacion per se, se debe tener en cuenta que el efecto puede verse aumentado debido a la falta de producción de factores activados dependiente de vitamina K a nivel hepático por lo que se debe hacer monitorización estricta de INR en estos pacientes, de igual forma tanto el caso de los pacientes recibiendo warfarina como en aquellos recibiendo AOD. Se debe realizar monitorización rutinaria según la escala de Child-Pugh (Bilirrubina total y fraccionada, albumina serica, TP,TPT,INR) con la siguiente frecuencia:

- Sin falla hepática: cada 12 meses
- Child-Pugh A: cada 6 meses
- Child-Pugh B: cada 3 meses
- Child-Pugh C: 1-2 meses

Recordando que existe contraindicación de Rivaroxaban en pacientes con Child-Pugh B y C, mientras que en el caso de Dabigatran, Apixaban y Edoxaban se debe usar con cuidado en pacientes Child-Pugh B y están contraindicados en pacientes Child-Pugh C.

Pacientes con trombocitopenia

La anticoagulación en pacientes con presencia de trombocitopenia puede ser un reto para el medico internista, ya que a pesar de aumentar el riesgo de sangrado, no es un factor protector para evitar la formación de trombos. No existen escalas validadas para clasificar el riesgo. Dentro de los factores de riesgo más comunes para sangrado encontramos: pacientes con antecedentes de sangrado mayor, trombocitopenia menor a 50.000/mm3, cáncer, trasplante de células hematopoyéticas, edad mayor a 60 años, enfermedad renal crónica, riesgo de caídas, entre otros. Mientras que dentro de los factores de alto riesgo más comunes para aparición/recurrencia/progresión de TVP encontramos, historial de TVP 30 dias previo, historial de TVP recurrente, tromboembolia pulmonar, cáncer activo y/o recibiendo quimioterapia, estados protrombóticos como SAF, HIT, Hemoglobinuria paroxística nocturna, entre otros.

Se debe tomar en consideración que el grado de trombocitopenia puede ser dinámico (especialmente en aquellos pacientes recibiendo quimioterapia) por lo

que las recomendaciones variarán según la causa y el grado de trombocitopenia. Usualmente en aquellos pacientes que tienen causa corregible se debe trabajar en aras de solucionarla y poder dar dosis de anticoagulación adecuadas (Ejemplo: iniciar terapia en paciente con trombocitopenia autoinmune con valores menor a 50.000/mm3 cuando usualmente la indicación es iniciar con valores menor a 20.000/mm3), de igual forma se puede considerar transfusión de concentrados plaquetarios en todo paciente con valores menor a 50.000/mm3 con alto riesgo de trombosis y hemorragia, realizándose seguimiento estricto para minimizar el numero de eventos adversos.

Individuos con trombosis asociado a cáncer

En pacientes con cancer existe un aumento tanto de el riesgo de trombosis como de hemorragia, esto varía dependiendo de distintos factores como el tiempo de cáncer, el tratamiento a recibir (por ejemplo: aumento de riesgo de trombosis en pacientes recibiendo asparaginasa, talidomida, lenalinomida, entre otros) sin embargo estos pacientes tienden a tolerar la anticoagulación, y la mortalidad secundaria a eventos trombóticos tiende a sobrepasar la asociada a eventos hemorrágicos, por ejemplo en el registro RIETE se encontró que la tasa de pacientes con embolia pulmonar en pacientes con TVP y plaquetas menor a 80.000/mm3 fue 3,6% en comparación con una tasa de 2.0% de hemorragias mortales.

La sociedad europea y americana de hematología han creado guías para la aproximación de la terapia antitrombótica en pacientes con cáncer y trombocitopenia, estableciendo que esta dependerá de la indicación (tromboprofilaxis y/o anticoagulación) y el grado de trombocitopenia del paciente. En aquellos pacientes que requieran tromboprofilaxis la misma se considera segura en pacientes con valores de plaquetas mayor a 50.000/mm3 y usualmente se encuentra contraindicada en individuos con plaquetas menor a 20.000/mm3, en pacientes con valores entre 20.000 y 50.000 la decisión debe ser individualizada y la tromboprofilaxis pudiera estar indicada en aquellos pacientes con muy alto riesgo trombótico.

En pacientes que requieran dosis terapéutica de anticoagulación de igual forma la indicación dependerá de el grado de trombocitopenia. La Asociacion Europea de Hematologia divide los pacientes en 4 grupos según el grado de trombocitopenia clasificándolos de la siguiente manera:

- Grado 1: valores de plaquetas entre 75.000-100.000/mmol
- Grado 2: valores de plaquetas entre 50.000-75.000/mmol
- Grado 3: valores de plaquetas entre 25.000-50.000/mmol
- Grado 4: valores de plaquetas menor a 25.000/mmol

Todo paciente Grado 1-2 (es decir con valores de plaquetas mayor a 50.000/mmol) se indica dosis terapéutica de anticoagulación según sea la indicación, especialmente en aquellos con valores estables que no se espera desciendan a grado 3-4. En aquellos pacientes que se encuentren recibiendo

quimioterapia/se espere un descenso de las plaquetas se debe realizar una monitorización estricta en aras de minimizar lo mas posible el riesgo de sangrado sin incrementar el riesgo de trombosis. De igual forma se deben tener en consideración ciertos grupos especiales que pudieran tener un mayor numero de complicaciones hemorrágicas como lo son:

- Episodio hemorrágico reciente, especialmente si la fuente de sangrado no ha sido tratada
- Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas
- Anormalidades de coagulación (incluyendo por enfermedad hepática)
- Trastornos de la función plaquetaria (incluidos los trastornos hereditario y adquiridos; este último puede deberse a enfermedad renal o hepática o a ciertos medicamentos)
- Edad 75 años

En estos casos pudiera considerarse contemporizar la anticoagulación sin embargo usualmente se prefiere iniciarla con vigilancia de manifestaciones clínicas/hemorrágicas y seguimiento más estricto.

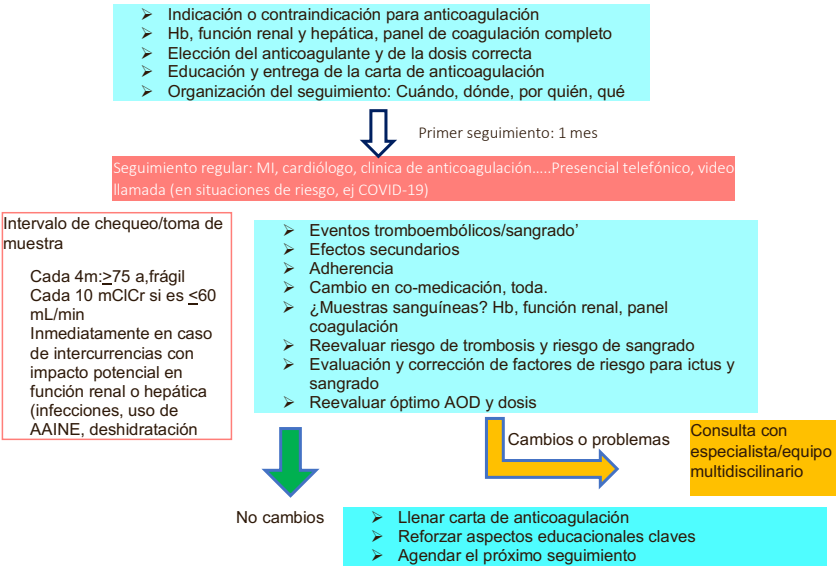
En pacientes con trombocitopenia grado 3 las guías establecen el uso de dosis reducidas de HBPM (0,5 mg/kg/día) o dosis fija de 40 mg/día, a pesar de que no hay ensayos clínicos aleatorizados que justifiquen esta decisión existen estudios observacionales siendo uno de los más grandes un estudio prospectivo realizado en 121 pacientes con diferentes tipo de cáncer, cualquier grado de trombocitopenia y enfermedad tromboembólica venosa aguda, 62% (75 pacientes) recibió anticoagulación a dosis completas y 27%(33 pacientes) recibió dosis reducida de HBPM, encontrando una mayor incidencia de eventos hemorrágicos en pacientes que recibieron dosis completa en comparación con aquellos pacientes con dosis reducida (12,8% VS 6,6%, HR: 2,18; 95% IC, 1,21-3,93) de igual forma la incidencia acumulada de TVP a los 60 días fue 5,6% en comparación con ningún evento en el grupo recibiendo dosis reducida, lo que soporta el uso de dosis reducida aunque aún se requiere mejor evidencia.

En pacientes con trombocitopenia grado 4 se recomienda contemporizar el uso de anticoagulación para todas las indicaciones en vista de que el riesgo de hemorragia sobrepasa el riesgo de trombosis, sin embargo, en pacientes con trombocitopenia grado 3-4 que presentan un evento trombótico agudo se sugiere realizar transfusiones plaquetarias e iniciar anticoagulación con HBPM a dosis completa al alcanzar valores de plaquetas de 40,000-50,000/mmol.

En pacientes con trombosis asociada a catéter se sugiere el retiro del mismo en aquellos que no pueden recibir terapia anticoagulante, en caso de que el paciente amerite de forma indispensable la colocación de vía venosa central (VVC) se debe evaluar la posibilidad de realizar un abordaje contra/lateral, previa transfusión de concentrados plaquetarios. De igual forma en un estudio de cohorte de 663 pacientes con trombosis asociada al uso de catéter en el

que a 573 pacientes se les realizo el retiro de catéter, en 119 pacientes esta fue la única medida terapéutica (sin uso de anticoagulante), evidenciándose que este grupo de pacientes tuvo un riesgo aumentado en lo que respecta a la recurrencia de TVP (2,50) y muerte (4,96) por lo que se sugiere que a pesar del retiro de VVC en aquellos pacientes quienes logran alcanzar valores de plaquetas mayor a 50,000/mmol se debe iniciar terapia anticoagulante a dosis completa durante un lapso estimado de al menos 3 meses.

Seguimiento ambulatorio del paciente anticoagulado (Adaptado de Steffel J et al)


Indicación o contraindicación para anticoagulación
Hb, función renal y hepática, panel de coagulación completo
Elección del anticoagulante y de la dosis correcta
Educación y entrega de la carta de anticoagulación
Organización del seguimiento: Cuándo, dónde, por quién, qué
Primer seguimiento: 1 mes
Seguimiento regular: MI, cardiólogo, clínica de anticoagulación.....Presencial telefónico, video llamada (en situaciones de riesgo, ej COVID-19)
Intervalo de chequeo/toma de muestra
Cada 4m:≥75 a,frágil
Cada 10 mClCr si es ≤60 mL/min
Inmediatamente en caso de intercurrencias con impacto potencial en función renal o hepática (infecciones, uso de AAINE, deshidratación
Eventos tromboembólicos/sangrado'
Efectos secundarios
Adherencia
Cambio en co-medicación, toda.
¿Muestras sanguíneas? Hb, función renal, panel coagulación
Reevaluar riesgo de trombosis y riesgo de sangrado
Evaluación y corrección de factores de riesgo para ictus y sangrado
Reevaluar óptimo AOD y dosis
Cambios o problemas
Consulta con especialista/equipo multidiscilinario
No cambios
Llenar carta de anticoagulación
Reforzar aspectos educacionales claves
Agendar el próximo seguimiento

REFERENCIAS

1. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol 2023;20:248–62. https://doi.org/10.1038/s41569-022-00787-6.
2. Kearon C, Akl EA,- Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149:315–52. https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026.
3. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 2003;362:523–6. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14111-6.
4. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for

extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699–708. https://doi.org/10.1056/nejmoa1207541.

6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342–52. https://doi.org/10.1056/nejmoa0906598.
7. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:1406–15. https://doi.org/10.1056/nejmoa1306638.
8. Dager WE, Gosselin RC, Kitchen S, Dwyre D. Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: A multicenter, in vitro study. Ann Pharmacother 2012;46:1627–36. https://doi.org/10.1345/aph.1r179.
9. Hawes EM, Deal AM, Adcock DM, Gosselin R, Jeanneret C, Friedman KD, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban: A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. Thromb Haemost 2014;111:1133–40. https://doi.org/10.1160/th13-10-0871.
10. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2017;376:1211–22. https://doi.org/10.1056/nejmoa1700518
11. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report. Chest 2021;160:e545–608. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055.
12. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, Michl K, Owens DK, Susman J, Allen DI, Mottur-Pilson C; AAFP Panel on Atrial Fibrillation; ACP Panel on Atrial Fibrillation. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2003 Dec 16;139(12):1009-17. doi: 10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00011. PMID: 14678921.
13. Sikes L, Charles K, Antigua A, Patel R, Imboywa S, Cherian P. Anti-factor xa level monitoring for enoxaparin prophylaxis and treatment in high-risk patient groups. HCA Healthc J Med 2023;4. https://doi.org/10.36518/2689-0216.1464.
14. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants. Chest 2008;133:141S-159S. https://doi.org/10.1378/chest.08-0689.
15. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv 2018;2:3360–92. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489.
16. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and osteoporosis. Int J Mol Sci 2019;20:5275. https://doi.org/10.3390/ijms20215275.
17. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, et al. Aspirin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The INSPIRE collaboration. Circulation 2014;130:1062–71. https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.008828
18. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013;347:f5133–f5133. https://doi.org/10.1136/bmj.f5133
19. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. Arch Intern Med. 2010 Oct 25;170(19):1710-6. doi: 10.1001/archinternmed.2010.367. PMID: 20975016.
20. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, Couturaud F, Eichinger S, Kyrle PA, Becattini C, Agnelli G, Brighton TA, Lensing AWA, Prins MH, Sabri E, Hutton B, Pinede L, Cushman M, Palareti G, Wells GA, Prandoni P, Büller HR, Rodger MA; MARVELOUS Collaborators. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019 Jul 24;366:l4363. doi: 10.1136/bmj.l4363. PMID: 31340984; PMCID: PMC6651066.
21. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et

al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J 2019;54:1901647. https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019.

22. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005;3:692–https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
23. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. J Thromb Haemost 2010;8:202–4. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.
24. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, Wells PS, Kearon C, Weitz JI, et al. Long-term risk for major bleeding during extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2021;174:1420–
25. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J 2016;48:1369–76. https://doi.org/10.1183/13993003.00280-2016.
26. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Chest 2012;141:e419S-e496S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2301.
27. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto J, Todolí J, Samperiz Á, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2008;100:26–31. https://doi.org/10.1160/th08-03-0193.
28. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, Adams VR. Risk stratification for bleeding complications in patients with venous thromboembolism: Application of the HAS-BLED bleeding score during the first 6 months of anticoagulant treatment. J Am Heart Assoc 2018;7. https://doi.org/10.1161/jaha.117.007901.
29. de Winter MA, Büller HR, Carrier M, Cohen AT, Hansen JB, Kaasjager KAH, Kakkar AK, Middeldorp S, Raskob GE, Sørensen HT, Visseren FLJ, Wells PS, Dorresteijn JAN, Nijkeuter M; VTE-PREDICT study group. Recurrent venous thromboembolism and bleeding with extended anticoagulation: the VTE-PREDICT risk score. Eur Heart J. 2023 Apr 7;44(14):1231-1244. doi: 10.1093/eurheartj/ehac776. PMID: 36648242; PMCID: PMC10079391.
30. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, Eckhardt LL, Goldberger ZD, Gopinathannair R, Gorenek B, Hess PL, Hlatky M, Hogan G, Ibeh C, Indik JH, Kido K, Kusumoto F, Link MS, Linta KT, Marcus GM, McCarthy PM, Patel N, Patton KK, Perez MV, Piccini JP, Russo AM, Sanders P, Streur MM, Thomas KL, Times S, Tisdale JE, Valente AM, Van Wagoner DR. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2024 Jan 2;83(1):109-279. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.017. Epub 2023 Nov 30. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2024 Mar 5;83(9):959. PMID: 38043043.
31. Micco P, Ruiz-Giménez N, Nieto JA, Aujesky D, Molino F del, Valle R, et al. Platelet count and outcome in patients with acute venous thromboembolism. Thromb Haemost 2013;110:1025–34. https://doi.org/10.1160/th13-04-0352
32. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, et al. EHA Guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer. HemaSphere 2022;6:e750. https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000750
33. Carney BJ, Wang T-F, Ren S, George G, Al Homssi A, Gaddh M, et al. Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia: a prospective, multicenter cohort study. Blood Adv 2021;5:5546–53 https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005966.
34. Baumann Kreuziger L, Gaddh M, Onadeko O, George G, Wang T-F, Oo TH, et al. Treatment of catheter-related thrombosis in patients with hematologic malignancies: A Venous thromboEmbolism Network U.S. retrospective cohort study. Thromb Res

2021;202:155–61. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.03.021.

35. Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L, Corsini A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. Pharmaceutics. 2022 May 24;14(6):1120. doi: 10.3390/pharmaceutics14061120. PMID: 35745692; PMCID: PMC9229376.

36. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: Europace. 2021 Jun 28;: PMID: 33895845.

EL FUTURO EN ANTICOAGULACION

José Antonio Parejo Adrián

Los anticoagulantes se han utilizado por casi cien años en el tratamiento y la prevención de los eventos tromboembólicos venosos y arteriales.

La heparina no fraccionada, en uso desde 1920, cumplió un importante papel en el tratamiento de los eventos tromboembólicos. A finales de 1980 aparecieron las heparinas de bajo peso molecular que tenían las ventajas de una mejor biodisponibilidad, administración a dosis fijas y una vida media más larga, con menor riesgo de hemorragia y trombocitopenia inducida por heparina.

La warfarina, aprobada para uso médico a partir de los años 50, y otros antagonistas de la vitamina K (AVK) inhiben competitivamente el complejo 1 de la vitamina K epóxido reductasa, reduciendo así la síntesis de formas biológicamente activas de los factores de coagulación II, VII, IX y X, además interfiriendo en la producción de los anticoagulantes nativos proteína C y proteína S. Este grupo de anticoagulantes presentaban limitaciones relacionadas a su farmacocinética impredecible, un rango terapéutico estrecho, lento inicio de actividad, numerosas interacciones con diferentes medicamentos y alimentos, por lo que tanto su dosificación adecuada como su actividad se afectaba frecuentemente haciendo que deban ser monitorizadas con una alta periodicidad.

Fondaparinux es un pentasacárido sintético de heparina con una secuencia casi idéntica al pentasacárido que se encuentra en la heparina y se une a la antitrombina. Inhibe la actividad del FXa, lo que ofrece un índice terapéutico mejorado.

Los anticoagulantes orales directos (ACODs) se aprobaron a principios del siglo XXI y actúan inhibiendo selectivamente la trombina (dabigatrán) o el FXa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán). Los ACODs demostraron ser tan eficaces y seguros como los AVK en pacientes con fibrilación auricular (FA) y enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) con ventajas prácticas debido a su administración oral a dosis fijas sin necesidad de monitorización de laboratorio. Sin embargo, los ACOD presentan un riesgo de hemorragia no despreciable, independientemente de la indicación para la que se prescribieron.

A través del tiempo, la complicación más importante y preocupante del tratamiento con anticoagulantes es la aparición de hemorragias que pueden ser graves, potencialmente mortales. En un importante porcentaje de pacientes se evita el tratamiento anticoagulante por temor a complicaciones hemorrágicas, y a muchos otros se les indica dosis incompletas (sin evidencia clínica que respalde esas dosis), por las comorbilidades que tiene el paciente que puede

elevar el riesgo de hemorragias clínicamente relevantes.

La incidencia de fibrilación auricular, ictus y ETEV aumenta con la edad, al igual que el riesgo de complicaciones hemorrágicas con el tratamiento anticoagulante.

Existen poblaciones especiales que deben ser tomadas en cuenta al momento de decidir el uso o no de anticoagulante, el ajuste de dosis si está indicado y vigilancia estrecha para evitar eventos adversos: Los pacientes oncológicos tienen un mayor riesgo de ETEV con recurrencias, pero también mayor riesgo de hemorragias severas, independientemente del anticoagulante utilizado. Asi mismo, los pacientes con enfermedad renal crónica presentan mayor riesgo de trombosis arterial y venosa, junto con mayor riesgo de sangrado, atribuible además, a disfunción plaquetaria. Todos estos pacientes pueden beneficiarse de anticoagulantes con mejor perfil de seguridad, no afectado por la función renal que tenga el paciente y asociado a mayor eficacia en casos de alto riesgo trombótico.

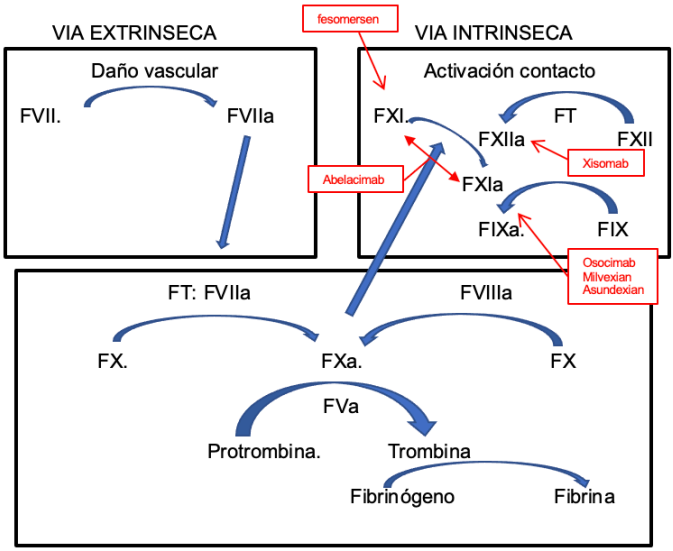
Cascada de la coagulación

La teoría moderna de la coagulación propone que los mecanismos de la trombosis patológica y la hemostasia fisiológica pueden ser diferenciables, pero todos los anticoagulantes actualmente disponibles en uso clínico se enfocan en FII o FX, ambos factores esenciales para la hemostasia fisiológica. La inhibición de cualquiera de los dos factores interrumpe la vía común e interrumpe la activación de la retroalimentación positiva de FV, FVIII y FXI. Evaluando la cascada de la coagulación, el inicio de la hemostasia depende principalmente de la vía extrínseca mediada por el factor tisular (FT), y la deficiencia o el aumento de la actividad de esta vía conduce a hemorragias o trombosis. Por otro lado, la vía intrínseca se inicia por el sistema de activación por contacto y genera efectos directos en inflamación, coagulación e inmunidad innata, contribuye poco a la hemostasia, pero está estrechamente asociada con la trombosis patológica.

En presencia de un FT excesivo, la generación de trombina es probablemente suficiente para activar la hemostasia, sin que se involucre la vía intrínseca (necesaria para una adecuada hemostasia). Pero en presencia de un FT bajo, se requiere la activación del FX a través de la FXasa intrínseca para una producción rápida y suficiente de trombina, como se observa en varios procesos patológicos (p. ej., inmunotrombosis, aterotrombosis). La evaluación de la vía intrínseca con su sistema de activación por contacto en el esfuerzo por inhibir la cascada de coagulación previo al FX es un enfoque deseable si buscamos prevenir la trombosis sin alterar, o al menos afectar en muy poca escala, las funciones hemostáticas.

La vía de contacto de la coagulación

La vía de contacto de la coagulación está conformada por FXI, FXII,



precalicreína y cininógeno de alto peso molecular (HK) y está relacionada con las reacciones pro coagulantes y pro inflamatorias, vinculando así las respuestas inflamatorias y coagulopáticas. Hasta ahora se plantea que tiene un papel limitado en el inicio de la coagulación in vivo. Su papel es importante en los casos de trombosis patológica asociado a inflamación.

La vía de contacto se manifiesta por la exposición de la sangre a activadores in vivo: los ácidos nucleicos extracelulares, las trampas extracelulares de neutrófilos, polifosfatos de cadena larga de varios patógenos infecciosos, además de superficies artificiales cargadas negativamente (dispositivos médicos permanentes). Estos compuestos cargados negativamente se unen al FXII, induciendo la activación de la serina proteasa (FXIIa), que a su vez activa la precalicreína unida a HK, formando calicreína plasmática (PKa).

La PKa amplifica la activación del FXII por retroalimentación positiva, e induce la activación tanto de la coagulación como de la inflamación. El FXIIa activa FXI (FXIa) que a su vez activa el FIX, el FX y protrombina.

Trombosis vs hemostasia

La hemostasia y la trombosis comparten reacciones enzimáticas similares, pero producen resultados diferentes. Mientras que la hemostasia es el proceso por el que se detiene el sangrado en sitios de lesión con la formación de un tapón hemostático, la trombosis es mayormente patológica, desencadenando daño a órganos por el bloqueo del flujo sanguíneo. Diferenciar estos procesos es clave para el desarrollo de agentes antitrombóticos que tengan efecto

mínimo sobre la hemostasia.

La vía de contacto es un objetivo interesante en el desarrollo de anticoagulantes con un mejor perfil de seguridad, ya que es menos probable que su inhibición se acompañe de eventos hemorrágicos, si se compara con los anticoagulantes que inhiben a múltiples factores de coagulación o al factor tisular (FT), FVIIa o a las vías comunes.

Tanto el FXI como el FXII han recibido atención como objetivos en el desarrollo de nuevos anticoagulantes que posean mayor perfil de seguridad. Queda por averiguar si la inhibición del FXI o FXII tiene mejor eficacia terapéutica (eficacia vs seguridad).

Inhibidores del FXI y FXII

Entre los agentes dirigidos contra el FXI se encuentran los oligonucleótidos anti sentido (ASO) y los aptámeros del ADN que inhiben la biosíntesis del FXI, así como anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas contra el FXI.

Los ASO se unen al ARN mensajero complementario (ARNm), lo que permite la degradación selectiva y catalítica del ARNm objetivo, esto lleva a una disminución de los niveles de proteínas correspondientes, con un alto grado de selectividad. El FXI se sintetiza principalmente en el hígado, sitio de mayor acción de los ASO.

Se están desarrollando numerosos anticuerpos monoclonales. Estos inhiben directamente la activación del FXI (abelacimab) o la activación del FIX por FXIa (osocimab), o bloqueando la activación mediada por FXI (xisomab, O1A6 y 14E11).

Los inhibidores de moléculas pequeñas de FXI disponibles por vía oral incluyen milvexian (BMS986177/JNJ70033093) y asundexian (BAY 2433334).

Pocos agentes en desarrollo se dirigen a FXII. Estos incluyen el anticuerpo monoclonal garadacimab (anteriormente conocido como CSL 312), moléculas pequeñas y ASO, que hasta ahora solo se han investigado en modelos animales.

Los inhibidores del FXI y del FXII difieren en sus propiedades farmacológicas, lo que definirá su aplicación clínica. Los ASO (IONIS FXIRx y fesomersen) y los anticuerpos (abelacimab, osocimab, xisomab y garadacimab) se usan por vía parenteral (IV o SC). Las moléculas pequeñas (milvexian y asundexian) pueden administrarse por vía oral o parenteral. Los ASO que se dirigen al ARNm del FXI, acelerando su degradación, tienen un inicio de acción lento, ya que los niveles de reducción (con rango terapéutico) requieren de 3 a 4 semanas, lo que limita su uso en entornos agudos. Por el contrario, la inhibición rápida del FXI puede lograrse mediante anticuerpos, aptámeros de ADN y moléculas pequeñas, lo

que permite su uso pacientes agudos y crónicos. Por último, los ASO y los anticuerpos tienen una vida media larga, vida media de eliminación de 52 horas para ASO, 25 - 30 días para abelacimab y 30 - 44 días para osocimab, lo que permite una administración con largos intervalos, pero que también puede necesitar de medicamentos de reversión, en caso de complicaciones. En el caso de los inhibidores de moléculas pequeñas: milvexian y asundexian, estos poseen vidas medias cortas por lo que su administración será una o dos veces al día, de manera similar a los ACOD.

Tabla 1. Características, mecanismo de acción y propiedades farmacológicas de Inhibidores de FXI e inhibidores de FXII

	Mecanismo de acción	Administración	Vida 1/2	Dosis	Excreción renal	Metabolismo por CYP	Interacción medicamentos y alimentos
Aptámeros de ADN: 11.16, 12.7 y FELIAP	Se unen en grandes superficies de una proteína diana y bloquean interacciones macromoleculares específicas	IV o SC	(minutos a horas)	Diario	No	No	No
ASOs: IONIS FXIRx (ISIS 416858) y fesomersen	Inhibir la biosíntesis de FXI	SC	(semanas)	Una vez a la semana o una vez al mes	No	No	No
Anticuerpos							
Abelacimab (MAA868)	Se une al dominio catalítico del FXI y lo bloquea en la conformación de zimógeno inactivo, evitando su activación por FXII/trombina	IV o SC	(semanas)	Una vez al mes	No	No	No
Osocimab (BAHÍA 1213790)	Se une al sitio activo del FXIa e inhibe la activación del factor IX	IV o SC	(30-44 días)	Una vez al mes	No	No	No
Xisomab (AB023)	Inhibe la activación mediada por FXIIa del FXI, pero no la activación del FXI por la trombina	IV	De días a semanas (la vida media aumenta con dosis altas)	Una vez al mes	No	No	No
Garadacimab (CSL312)	Se une al dominio catalítico de FXIIa e inhibe su actividad proteasa	IV o SC	(semanas)	Una vez al mes	No	No	No
Moléculas pequeñas							
Milvexian (BMS986177/ JNJ70033093)	Inhibidor activo del FXI	Oral	(8,3 a 13,8 horas)	Una o dos veces al día	Sí, <20%	Sí	Sí
Asundexian (BAHÍA 2433334)	Inhibidor activo del FXI	Oral	(15,8 a 17,8 horas)	Una vez al día	Sí, <15%	Sí	Sí

CYP: citocromo P450; IV intravenosa; SC: subcutáneo.

Ensayos clínicos con FXI e inhibidores del FXII

Algunos inhibidores del FXI e inhibidores del FXII disponen de datos de estudios de fase 2. Ninguno de estos agentes ha completado evaluaciones en estudios de fase 3. Se muestra los datos publicados hasta la fecha, así como los estudios en curso con agentes dirigidos al FXI y al FXII.

Oligonucleótidos antisentido

IONISF-XIRx (BAY-2306001; FXI ASO; ISIS 404071; ISIS-416858; ISIS-FXIRX) fue el primer agente inhibidor FXI que se desarrolló. En un ensayo de fase 2 en el que se compararon la seguridad y la eficacia de IONIS-FXIRx con las de enoxaparina para la tromboprofilaxia postoperatoria en 315 pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla electiva, IONIS-FXIRx mostró una eficacia no inferior (dosis 200 mg) o superior (dosis 300 mg) sobre

la enoxaparina, sin aumento de episodios de sangrado.

Fesomersen (ION-957943, IONIS-FXIL-Rx y BAY-2976217) es un ASO dirigido al FXI, con mayor afinidad por los hepatocitos, lo que permite una administración menos frecuente y dosis más bajas de ASO, reduciendo el potencial de reacciones adversas locales. El ensayo en curso RE-THINc ESRD (NCT04534114) evalúa la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia del fesomersen para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) sometidos a hemodiálisis, y sus resultados se esperan en breve.

Abelacimab (MAA868)

Un estudio prospectivo fase 2 abierto (ANT-005-TKA) reclutó 412 pacientes que iban a ser sometidos a una artroplastia total de rodilla para recibir 1 de 3 esquemas de dosis de abelacimab (30mg, 75mg o 150mg) administrados después de la operación como una dosis intravenosa única o para recibir 40 mg de enoxaparina SC diaria. El resultado primario de eficacia fue el ETEV confirmado, detectado mediante venografía del miembro sometido a cirugía, o la confirmación de eventos clínicos evidentes, mientras que el principal resultado de seguridad fue combinación de hemorragia mayor o clínicamente relevante no mayor hasta 30 días después de la cirugía. Los 3 regímenes de abelacimab cumplieron el criterio de no inferioridad a la enoxaparina, siendo las dosis de 75 mg y 150 mg superiores a la enoxaparina ($P<0,001$ en cuanto a superioridad para ambos regímenes). Las tasas de hemorragia y eventos adversos graves fueron comparativamente bajas con los 4 esquemas de tratamiento.

Actualmente se están llevando a cabo estudios que comparan la seguridad y tolerabilidad de abelacimab con las de rivaroxabán para la prevención de ictus y émbolos sistémicos en pacientes con FA (AZALEA-TIMI 71, NCT04755283), con apixabán para el tratamiento de la TEV asociada al cáncer (ASTER, NCT05171049) y con dalteparina para el tratamiento de la TEV asociada al cáncer gastrointestinal y genitourinario (MAGNOLIA, NCT05171075).

Osocimab (BAHÍA 1213790)

El estudio fase 2 de no inferioridad FOXTROT (NCT03276143) comparó la seguridad y eficacia de 4 dosis diferentes de osocimab administradas antes o después del procedimiento quirúrgico, con las de enoxaparina y apixabán para la prevención de ETEV en 813 pacientes adultos sometidos a artroplastia total de rodilla. La eficacia de las dosis postoperatorias de osocimab de 0,6 a 1,8 mg/kg, fue estudiada por venografía bilateral realizada 10 a 13 días después del tratamiento, y no era inferior a la de la enoxaparina. Además, la dosis preoperatoria de 1,8 mg/kg de osocimab cumplió con los criterios de superioridad en comparación con la enoxaparina, pero se asoció con mayores tasas de sangrado.

El ensayo CONVERT (NCT04523220), actualmente en curso, evalúa dos dosis SC de osocimab mensual, para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con enfermedad renal crónica en fase terminal, que tienen un alto riesgo cardiovascular y requieren hemodiálisis.

Xisomab (AB023)

En un estudio aleatorio, doble ciego, fase 2, se comparó xisomab con placebo en 24 pacientes con ERC terminal sometidos a hemodiálisis sin heparina (NCT03612856). Los resultados preliminares sugieren que el tratamiento con xisomab es bien tolerado, con eventos oclusivos menos frecuentes que requieran intercambio de circuitos de hemodiálisis. Otro estudio fase 2 evalúa xisomab para la prevención de la trombosis asociada al catéter en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia (NCT04465760).

Garadacimab (CSL312)

Dado que el FXII está asociado a las respuestas pro inflamatorias y en la activación del sistema de calicreína, se estudió el papel del anticuerpo dirigido al FXII garadacimab para la prevención de eventos en 32 pacientes con angioedema hereditario deficiencia en C1esterasa inhibidores, en los que redujo significativamente el número de episodios. Otros estudios investigan su papel en la prevención del deterioro respiratorio en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (NCT04409509) y en el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (NCT05130970). Hay un estudio fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad de garadacimab para la prevención de la trombosis asociada al catéter en pacientes oncológicos que recibían quimioterapia a través de un catéter central, pero el patrocinador lo retiró.

Milvexian (BMS986177/JNJ70033093)

En un ensayo fase 2 (AXIOMATIC-TKR, NCT03891524), la administración postoperatoria de milvexian oral fue eficaz para la prevención de la ETEV en 1242 pacientes sometidos a artroplastia de rodilla, asociado a un menor riesgo de hemorragia o eventos adversos graves. El ensayo de fase 2 AXIOMATIC-SSP (NCT03766581), tiene como objetivo determinar si milvexian mas terapia antiagregante plaquetaria dual con aspirina y clopidogrel es más eficaz que el tratamiento estándar para la prevención secundaria de ictus.

Asundexian (BAHÍA 2433334)

El estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, de fase 2 PACIFIC-AF (NCT04218266) compara la eficacia y seguridad del asundexian oral con apixabán en 753 pacientes con FA, en los que las dosis diarias de asundexian de 20 mg o 50 mg mostraron tasas más bajas de hemorragia en comparación con el apixabán, con una inhibición del FX la in vivo casi completa.[68]

Los ensayos PACIFIC-AMI (NCT04304534) y PACIFIC-STROKE (NCT04304508) compararon el asundexian oral vs placebo (con tratamiento antiagregante plaquetario dual) para la prevención de eventos cardiovasculares

en pacientes con infarto agudo de miocardio o después de ictus no cardioembólico. Ambos ensayos han finalizado recientemente y sus resultados están por ser publicados.

Posibles aplicaciones clínicas

Hasta la fecha, varios inhibidores del FXI han completado con éxito los ensayos clínicos fase 2 en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, pacientes con FA y pacientes con enfermedad renal terminal.

En general, los cuatro inhibidores evaluados en la prevención y el tratamiento de la TEV secundaria a la cirugía ortopédica mayor han demostrado al menos no inferioridad con respecto a las heparinas de bajo peso molecular, pero con un mejor perfil de seguridad.

El factor XI en la prevención de eventos tromboembólicos en sujetos con FA y en aquellos con enfermedad renal terminal o en hemodiálisis ha mostrado resultados tranquilizadores en términos de seguridad, farmacodinamia y farmacocinética, aunque todavía no cuenta con datos suficientes de eficacia. Sin embargo, han proporcionado bases sólidas para que la investigación avance a ensayos clínicos de fase 3.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase 2 para evaluar la eficacia y la seguridad de los inhibidores del FXI para la prevención de la ETEV en pacientes oncológicos, que se sabe que tienen un alto riesgo de hemorragia. En este contexto clínico, de hecho, los ACODs, aunque eficaces, han demostrado tener un riesgo no despreciable de sangrado. Los datos preclínicos también respaldan la idea que la reducción en FXIIa o FXIa se asocia con un menor riesgo de trombosis relacionada con el catéter.

En este sentido, un estudio clínico de fase 2 está evaluando la prevención de la trombosis por catéteres venosos centrales (VVC) en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia. Otra vía de investigación es la de la prevención cardiovascular secundaria tras un infarto de miocardio y de tromboprofilaxis en pacientes afectados por COVID-19.

Los resultados de los ensayos con IONIS-FXIRx y osocimab apoyan la hipótesis de que la inhibición de los FXI/FXIa reduce la incidencia de ETEV. Dentro de unos pocos años deberíamos disponer de datos adicionales con estos agentes y el inhibidor oral BMS-986177. Son ensayos fase 3 que comparan la inhibición del FXI con la atención estándar para prevenir la ETEV y el ictus isquémico.

La prevención primaria o secundaria de la ETEV y del ictus son las indicaciones mejor respaldadas por datos epidemiológicos. Los pacientes con alto riesgo de hemorragia o que tienen insuficiencia renal también pueden tolerar mejor la terapia dirigida al FXI que la warfarina o un ACOD. Los inhibidores del

FXI o FXII pueden ser particularmente útiles para prevenir de manera segura la formación de coágulos en superficies artificiales. Por ejemplo, los catéteres venosos centrales se asocian con una tasa significativa de trombosis. Estos dispositivos se utilizan a menudo en pacientes oncológicos que aumentan el riesgo de hemorragia con la terapia anticoagulante estándar. Del mismo modo, la hemorragia relacionada con la anticoagulación es común en los pacientes colocados en circulación extracorpórea (ECMO), lo que a menudo lleva a la interrupción del tratamiento. En ambas situaciones, un inhibidor del factor de contacto puede reducir la formación de trombos al atenuar la generación de trombina inducida por la superficie con relativamente poco impacto en la hemostasia. También puede ser posible administrar inhibidores de contacto en combinación con el tratamiento estándar para mejorar la eficacia, al tiempo que se mejora la seguridad al facilitar la reducción de la dosis del tratamiento estándar.

Una ventaja hipotética de los inhibidores del factor de contacto sobre los ACOD es que podrían administrarse en cantidades suficientes para suprimir completamente la actividad de un objetivo sin tener un impacto importante en la hemostasia. Sin embargo, los resultados del estudio FOXTROT mostraron más episodios de sangrado en pacientes que recibieron dosis altas de osocimab preoperatorio, comparado con pacientes que recibieron apixabán posoperatorio. Estos hallazgos plantean preguntas con respecto a la intensidad óptima para la inhibición del FXI. La hemorragia asociada con la deficiencia de FXI tiende a ser mayor en pacientes con tienen niveles de FXI del 15% o menos de la concentración plasmática normal. En el estudio IONIS-FXIRx se observó que se logra un efecto antitrombótico máximo reduciendo el FXI plasmático a ~20% de la concentración normal. Tal vez dirigir la terapia a este objetivo proporcionaría un equilibrio entre eficacia y seguridad.

Las propiedades antiinflamatorias de los anticuerpos FXI y FXII en estudios con animales plantean que pueden ser útiles para prevenir el daño tisular en pacientes con coagulopatías por consumo, relacionadas con la sepsis. Los anticoagulantes actuales tienen un éxito limitado en estos casos, y su uso se restringe por la aparición de hemorragia significativa. Es posible que los inhibidores de FXI o FXII tengan utilidad en este entorno debido a sus efectos limitados sobre la hemostasia. Sus propiedades antiinflamatorias también pueden atenuar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Sería interesante probar estos agentes en pacientes con COVID19 para prevenir el desarrollo del componente trombo inflamatorio del síndrome que contribuye a un daño orgánico significativo.

Conclusión

Los ACODs demostraron ser un avance importante en el tratamiento de eventos tromboembólicos arteriales y venosos, en términos de seguridad, eficacia y conveniencia del tratamiento, pero al momento actual aun persisten necesidades clínicas no cumplidas en varios grupos de pacientes con indicación

de anticoagulación.

Con la evidencia actual, la vía de contacto de la coagulación es un objetivo interesante para el desarrollo de nuevos anticoagulantes que posean un mejor perfil de seguridad porque por sus características farmacológicas, hagan que sea menos probable que la inhibición de la vía intrínseca de la cascada de coagulación conlleve un mayor riesgo de eventos hemorrágicos, si los comparamos con los anticoagulantes que si afectan a múltiples factores de coagulación.

Los datos preclínicos y clínicos iniciales indican que los agentes que afectan selectivamente al FXI o al FXII pueden reducir la trombosis venosa y arterial sin aumentar las complicaciones hemorrágicas. Demostrar su superioridad o no inferioridad en comparación con los anticoagulantes existentes es el reto actual. Con los medicamentos que tenemos a disposición ahora, la tasa de eventos adversos se ha reducido significativamente, por lo que demostrar tanto su eficacia como mejor seguridad requerirá de estudios clínicos con una muestra de gran tamaño, todo lo cual deriva en mayores costos.

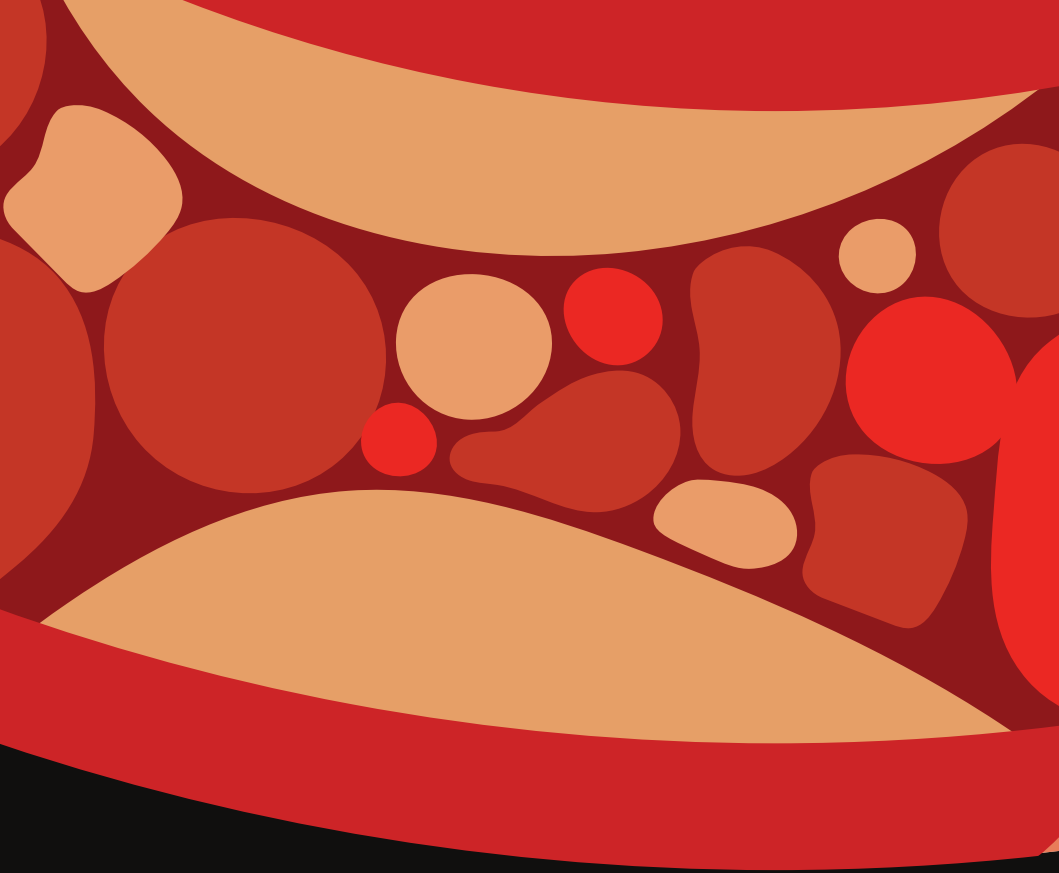
Al igual que con los ACOD, el desarrollo de estos agentes comenzó con ensayos sobre la prevención de ETEV en cirugía ortopédica de alto riesgo, y la prevención de ictus y émbolos sistémicos en pacientes con FA. Los próximos pasos podrían centrarse en escenarios clínicos en los que los ACOD no se han probado o están contraindicados.

Con muchos agentes en desarrollo, la perspectiva de la inhibición del FXI y el FXII como un enfoque novedoso para una anticoagulación más segura parece prometedora.

REFERENCIAS

1. De Loughery E, BS. Sven R. Olson, MD, Puy, C, et al. The safety and efficacy of novel agents targeting factor XI and XII in early phase human trials. Semin Thromb Hemost. 2019 July; 45(5): 502–508. doi:10.1055/s-0039-1692439.
2. Palaiodimou L, Papagiannopoulou G, Katsanos A, et al. Efficacy and Safety of Oral Factor XIa Inhibitors in Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis J. Clin. Med. 2023, 12, 5562
3. Gailani A, Gruber, A. Factor XI as a Therapeutic Target. Arterioscler Thromb Vasc Biol . 2016 July; 36(7): 1316–1322.doi:10.1161/ATVBAHA.116.306925.
4. Wichaiyo S, Parichatikanond W, Visansirikul S, et al. Determination of the Potential Clinical Benefits of Small Molecule Factor XIa Inhibitors in Arterial Thrombosis. ACS Pharmacol Transl Sci. 2023 Jun 30;6(7):970-981.
5. Cohen O, Ageno W. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):495-505. doi: 10.1182/hematology.2022000386.
6. Nopp S, Kraemmer D and Ay C. Factor XI Inhibitors for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: A Review on the Rationale and Update on Current Evidence. Front. Cardiovasc. Med. 9:903029. doi: 10.3389/fcvm.2022.903029
7. Muscente F, Raffaele C. (2023). The new in anticoagulation: factor XI inhibitors. European Heart Journal Supplements. 25. B65-B68. 10.1093/eurheartjsupp/suad070.
8. Puy C, Rigg R, McCarty O. The hemostatic role of factor XI. Thromb Res. 2016 May; 141(Suppl 2): S8–S11.doi:10.1016/S0049-3848(16)30354-1.
9. Srivastava P, Gailani D. The rebirth of the contact pathway: a new therapeutic target. Curr

Opin Hematol. 2020 September; 27(5): 311–319. doi:10.1097/MOH.0000000000000603.
10. Badimon, J.J.; Escolar, G.; Zafar, M.U. Factor XI/XIa Inhibition: The Arsenal in Development for a New Therapeutic Target in Cardio- and Cerebrovascular Disease. J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2022, 9, 437. https://doi.org/10.3390/ jcdd9120437
11. Müller F, Gailani D, Renné T. Factor XI and XII as antithrombotic targets. Curr Opin Hematol. 2011 September; 18(5): 349–355. doi:10.1097/ MOH.0b013e3283497e61



La importancia de la ETEV y el interés de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) por la difusión del conocimiento médico llevó en el 2017 a la publicación de un Manual de Enfermedad Tromboembólica Venosa: En el transcurso de los siete años siguientes a esa publicación ha ocurrido una evolución significativa en el campo de la ETEV -incluyendo a anticoagulación y procedimientos endovasculares- y esto condujo a los Dres. Durán Castillo y Parejo Adrián (editores de este manual) a convocar a un grupo de 20 expertos en la evaluación y tratamiento de pacientes con ETEV para actualizar el Manual de Enfermedad Tromboembólica Venosa de la SVMI del 2017.

Nos complace enormemente presentar este manual actualizado y, sobre todo, con un enfoque práctico sobre los factores de riesgo, fisiopatología, diagnóstico, estratificación de riesgo, tratamiento, seguimiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa.

ISBN: 978-980-8086-00-3